

農薬評価書

チオベンカルブ

(第2版)

2010年8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
○ 食品安全委員会農業専門調査会専門委員名簿.....	4
○ 要約.....	6
I. 評価対象農薬の概要.....	7
1. 用途.....	7
2. 有効成分の一般名.....	7
3. 化学名.....	7
4. 分子式.....	7
5. 分子量.....	7
6. 構造式.....	7
7. 開発の経緯.....	7
II. 安全性に係る試験の概要.....	8
1. 動物体内運命試験.....	8
(1)ラット.....	8
(2)マウス.....	10
(3)ラット及びマウス(代謝比較試験).....	10
2. 植物体内運命試験.....	10
(1)水稻.....	10
(2)だいず.....	11
(3)にんじん.....	12
3. 土壌中運命試験.....	13
(1)好氣的土壌中運命試験(国内土壌).....	13
(2)好氣的土壌中運命試験(海外土壌).....	13
(3)嫌氣的土壌中運命試験.....	14
(4)好氣的土壌中運命試験(非標識体).....	14
(5)土壌吸着試験.....	15
4. 水中運命試験.....	15
(1)加水分解試験.....	15
(2)水中光分解試験.....	15
5. 土壌残留試験.....	16
6. 作物等残留試験.....	17
(1)作物残留試験.....	17
(2)魚介類における最大推定残留値.....	17

(3)推定摂取量.....	17
7. 一般薬理試験.....	18
8. 急性毒性試験.....	19
(1)急性毒性試験.....	19
(2)急性神経毒性試験.....	21
(3)急性遅発性神経毒性試験.....	21
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	21
10. 亜急性毒性試験.....	22
(1)90日間亜急性毒性試験(ラット).....	22
(2)90日間亜急性毒性試験(マウス).....	23
(3)28日間亜急性毒性試験(イヌ).....	24
(4)90日間亜急性神経毒性試験(ラット).....	23
(5)21日間亜急性経皮毒性試験(ラット)〈参考データ〉.....	24
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....	24
(1)6カ月間慢性毒性試験(ラット).....	24
(2)1年間慢性毒性試験(イヌ).....	25
(3)2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット).....	25
(4)2年間発がん性試験(マウス).....	26
12. 生殖発生毒性試験.....	26
(1)2世代繁殖試験(ラット)①.....	26
(2)2世代繁殖試験(ラット)②.....	27
(3)発生毒性試験(ラット).....	28
(4)発生毒性試験(ウサギ).....	28
13. 遺伝毒性試験.....	29
Ⅲ. 食品健康影響評価.....	33
・別紙1:代謝物/分解物及び原体混在物略称.....	36
・別紙2:検査値等略称.....	37
・別紙3:作物残留試験成績.....	38
・別紙4:推定摂取量.....	39
・参照.....	40

<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	農林水産省より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	より11月30日 国民からの御意見・情報の募集
2007年	12月	11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
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	農林水産省より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より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)

<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

(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
本間清一

廣瀬雅雄
村田容常

* : 2009年7月9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 真

大澤貫寿

太田敏博

大谷 浩

小澤正吾

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

出川雅邦

長尾哲二

中澤憲一

納屋聖人

西川秋佳

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

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

(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、農薬抄録及び各種資料(米国)を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット及びマウス)、植物体内運命(水稲、だいず及びにんじん)、作物残留、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)、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、チオベンカルブ投与による影響は主に肝臓(肝細胞肥大等)及び腎臓(硝子滴沈着等)に認められた。発がん性、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。

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/日であったので、これを根拠として、安全係数100で除した0.009 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)とした。

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(チオカーバメート)

英名：S-4-chlorobenzyl diethyl(thiocarbamate)

CAS (No. 28249-77-6)

和名：S-[(4-クロロフェニル)メチル]ジエチルカルバモチオエート

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

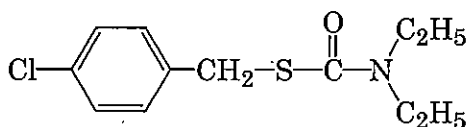
4. 分子式

$C_{12}H_{16}ClNOS$

5. 分子量

257.8

6. 構造式



7. 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。作用機構は脂肪酸合成阻害による生長点における細胞生長阻害である。わが国では、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、イタリア、豪州等で登録が取得されている。

今回、クミアイ化学工業株式会社より農薬取締法に基づく農薬登録申請（適用拡大：移植水稻）及び残留基準値の設定〔魚介類（水田）〕が申請されている。

II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録（2009年）及び米国資料（1997年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照 3,8）

各種運命試験（II. 1~4）は、チオベンカルブのフェニル基の炭素を均一に¹⁴Cで標識したもの（[phe-¹⁴C]チオベンカルブ）及びチオベンカルブのベンジル基の α 位の炭素を¹⁴Cで標識したもの（[ben-¹⁴C]チオベンカルブ）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チオベンカルブに換算した。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. 動物体内運命試験

(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、血中濃度推移について検討された。

血漿及び全血中放射能濃度推移は表1に示されている。

T_{max}は血漿及び全血中で雌雄ともに6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）

表1 血漿及び全血中放射能濃度推移

標識体	[phe- ¹⁴ C]チオベンカルブ			
	投与量 30 mg/kg 体重			
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} (時間)	6.0	6.0	6.0	6.0
T _{1/2} (時間)	6.26	7.31*	10.0	9.70

*：推定値。

b. 吸収率

排泄試験 [1. (1)④] において、最終試料採取時（投与168時間後）までの尿中排泄率は89.6~99.2%であったことから、吸収率は89%以上と推定された。（参照 8）

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、[1. (1)②~④]において「低用量」という。）若しくは300 mg/kg体重（以下、[1. (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、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に肝臓（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に腎臓（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に腎臓（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¹における残留量は0.16~0.46%TARであった。（参照3、8）

③ 代謝

排泄試験 [1. (4)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。尿中に親化合物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73.8~81.5%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、親化合物が各投与群の雄で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が各0.1~2.5%TAR存在した。（参照3、8）

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又は高用量で単回経口投与若しく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、排泄試験が実施された。

尿及び糞中排泄率は表2に示されている。

各投与群とも投与後96時間の尿及び糞中に93.4~105%TARが排泄された。主要排泄経路は尿中であり、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）

表2 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

標識体	[phe- ¹⁴ C]チオベンカルブ											
	30 mg/kg 体重				30 mg/kg 体重				300 mg/kg 体重			
投与量	30 mg/kg 体重				30 mg/kg 体重				300 mg/kg 体重			
投与方法	単回				反復				単回			
性別	雄		雌		雄		雌		雄		雌	
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	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

¹ 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）。

(2) マウス

ddマウス (雄) に[ben-¹⁴C]チオベンカルブを50 mg/kg体重で単回経口投与し、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_{max}に達した後、減少した。残留放射能は、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0.6～1.2% TRR存在した。(参照8)

(3) ラット及びマウス (代謝比較試験)

SDラット (雌) に5 mg/匹で、SWマウス (雌) に1 mg/匹で[phe-¹⁴C]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% 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% 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、親化合物は0.1～0.2% 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3.0～4.5% 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)

2. 植物体内運命試験

(1) 水稻

水稻 (品種: Nato) に[phe-¹⁴C]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）のもみ殻、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。

もみ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 8)

(2) だいず

だいず（品種：Elena）に [phe-¹⁴C]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 3、代謝物は表 4 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 であった。他に、茎葉部では代謝物 M-16、M-7 及び M-14 が存在したが、未成熟子実及びさやに M-14 は検出されなかった。

収穫期（処理 113 日後）の子実中には親化合物の他、代謝物 M-15、M-7 及び M-16 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 8)

表 3 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) / : 試料採取せず * : さやを含む

表4 だいず試料中における代謝物

採取時期	処理 85 日後 (未成熟子実期)						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

(3) にんじん

にんじん (品種: Nairobi) に [phe-¹⁴C]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壤表面散布し、にんじんにおける植物体内運命試験が実施された。

にんじん試料中の放射能分布は表 5、代謝物は表 6 に示されている。

根部では、親化合物が最も多く存在し、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) 検出された。収穫時の根部における主要代謝物は M-16 であり、他に M-2、M-15 及び M-17 が検出された。

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。収穫時の茎葉中における主要代謝物は M-16 及び M-15 であり、他に M-2 及び M-17 が検出された。また、処理 76 日後の茎葉部では M-14 も検出された。

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) 等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 8)

表5 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

表6 にんじん試料中代謝物

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

3. 土壤中運命試験

(1) 好氣的土壤中運命試験 (国内土壤)

湛水条件 (水深 1 cm) 又は畑地条件 (土壤水分は最大容水量の 60%) に調整した砂質植壤土 (愛知) に、[phe-¹⁴C]チオベンカルブを乾土当り 10 mg/kg の濃度で土壤混和し、最大 80 日間インキュベートする湛水又は畑地条件下における好氣的土壤中運命試験が実施された。

土壤中推定半減期は、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。その他に両土壤で M-5 及び M-14 がごく微量検出された。(参照 8)

(2) 好氣的土壤中運命試験 (海外土壤)

[phe-¹⁴C]チオベンカルブを植土 (米国カリフォルニア州) 及びシルト質植壤土 (米国ルイジアナ州) に 6 mg/kg の濃度で添加後、よく混合し、最長 365 日間インキュベートする好氣的土壤中運命試験が実施された。

分解物として、¹⁴CO₂ が試験開始後 365 日にカリフォルニア土壤で 77.4% TAR、ルイジアナ土壤で 54.5% TAR 発生した。¹⁴CO₂ 以外の分解物として、両土壤で 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、試験終了時には、42% TAR の放射能が土壤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、カリフォルニア土壤で 37 日、ルイジアナ土壤で 27 日と算出された。(参照 3、8)

また、埴土（米国カリフォルニア州）における別の好氣的土壤中運命試験において、チオベンカルブは土壤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壤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 $^{14}\text{CO}_2$ 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）好氣的土壤中運命試験（非標識体）

非標識チオベンカルブを火山灰土・軽埴土（長野）に 10.7 mg/kg の濃度で添加後、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壤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壤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、又は 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 8）

（4）嫌氣的土壤中運命試験

[phe- ^{14}C]チオベンカルブを埴土（米国カリフォルニア州）及びシルト質埴壤土（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、湛水条件下で最長 364 日間インキュベートする嫌氣的土壤中運命試験が実施された。

分解物は、 $^{14}\text{CO}_2$ が試験開始後 364 日の両土壤で 1.5～2.6% TAR 発生した他、カリフォルニア土壤では分解物 M-2、M-7、M-14、M-15 及び M-27 が、ルイジアナ土壤ではそれに加えて 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 の放射能が土壤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壤における推定半減期はカリフォルニア土壤で 181 日以上、ルイジアナ土壤で 243 日と算出された。（参照 2、3）

また、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壤中運命試験が実施された。土壤中のチオベンカルブは試験開始時には 66.2% TAR、試験開始後 7～272 日には 76.6～86.8% TAR となったが、試験終了時（試験開始 363 日後）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。土壤中推定半減期は 5.4 年（1,960 日）と算出された。（参照 3）

(5) 土壤吸着試験

国内の4種類の土壌〔黒ボク土・砂壤土（群馬）、黒ボク土・埴壤土（茨城）、造成土・埴壤土（静岡）、灰色低地土・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、埴壤土及びシルト質壤土）を用いた土壌吸着試験が実施された。

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、海外土壌において、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 3,8）

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°C における5日後の分解率は、pH 4、7及び9において0%であったことから 25°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（組成不明）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あり、 25°C の暗所条件下で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}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）、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 mW/cm²、波長：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 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 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 及び M-7 が最大 4.0%TAR 存在した。（参照 8）

また、[phe- ^{14}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。暗所対照区では、

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を追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、その他に代謝物Bが最大17.7% TAR存在した。(参照3)

5. 土壌残留試験

洪積土・埴壤土(長野)、火山灰土・埴壤土(栃木、茨城及び長野)、沖積土・壤土(兵庫)、沖積土・埴壤土(静岡、長崎、愛知及び兵庫)、洪積火山灰土・壤土(埼玉)、火山灰土・壤土(茨城)、沖積土・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。結果は表7に示されている。(参照8)

表7 土壌残留試験成績

試験		濃度*	土壌	推定半減期(日)
				チオベンカルブ
圃場試験	水田状態	2.8 ^G kg ai/ha + 4.0 ^G kg ai/ha	沖積土・埴壤土	62
			火山灰土・埴壤土	163
		7.5 ^{EC} kg ai/ha + 4.0 ^G kg ai/ha	火山灰土・埴壤土	74
			沖積土・壤土	100
		4.2 ^G kg ai/ha	沖積土・埴壤土	8
	沖積土・埴壤土		7	
	畑地状態	4.0 ^{EC} kg ai/ha	火山灰土・埴壤土	5
			火山灰土・埴壤土	20
		4.8 ^G kg ai/ha	洪積火山灰土・壤土	5
			沖積土・埴壤土	2
容器内試験	湛水状態	20 mg/kg ¹⁾	洪積土・埴壤土	64以上
			沖積土・埴壤土	48
			火山灰土・埴壤土	7
			沖積土・埴壤土	10
			沖積土・埴壤土	32
			沖積土・埴壤土	64以上
	畑水分状態	9.30 mg/kg ²⁾ 11.9 mg/kg ²⁾ 10.5 mg/kg ²⁾	沖積土・埴壤土	8
			火山灰土・壤土	36
沖積土・埴土			13	

※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 8）

(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 PEC 及び 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 0.58 ppb、BCF は貝類以外では 93（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 0.270 ppm、貝類では 8.43 ppm であった。（参照 12）

(3) 推定摂取量

別紙 3 の作物残留試験の分析値及び魚介類における最大推定残留値を用いて、チオベンカルブを暴露評価対象化合物とした際に食品中から摂取される推定摂取量が表 8 に示されている。詳細は別紙 4 に示されている。

なお、本推定摂取量の算定は、登録に基づく使用方法から、チオベンカルブが最大の残留を示す使用条件で、今回申請された移植水稻を含むすべての適用作物に使用され、かつ、魚介類への残留が上記の最大推定残留値を示し、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表 8 食品中より摂取されるチオベンカルブの推定摂取量

	国民平均 (体重:53.3 kg)	小児 (1~6 歳) (体重:15.8 kg)	妊婦 (体重:55.6 kg)	高齢者 (65 歳以上) (体重:54.2 kg)
推定摂取量 (µg/人日)	794	362	794	794

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9に示されている。(参照8)

表9 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。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 (in vitro)	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^{-5} , 10^{-4} g/mL (in vitro)	—	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 (in vitro)	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及びオキントシン反応への影響)	Wistar ラット	雌 5 0, 10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} g/mL (in vitro)	1×10^{-7} g/mL	1×10^{-6} g/mL	ACh及びオキン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、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及びアトロピン反応への影響)	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。

— : 最大無作用量又は最小作用量を設定できなかった。

※ : 経口投与の溶媒には0.5%CMC生理食塩水溶液が用いられた。

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 10 及び表 11 に示されている。(参照 3,8)

表 10 急性毒性試験結果概要 (原体)

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	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、腹臥及び横臥 雄 700 mg/kg 体重以上、雌 910 mg/kg 体重以上で死亡例
	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、歩行異常及び眼球白濁 雄 694 mg/kg 体重以上、雌 833 mg/kg 体重以上で死亡例
	ddY マウス 雌雄各 10 匹	1,100	1,400	立毛、被毛の光沢の消失、腹臥及び横臥 雌雄とも 1,180 mg/kg 体重以上で死亡例
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並びに肛門及び会陰部の黄色汚れ 死亡例なし
	ウサギ*	>2,000	>2,000	(症状記載なし)
腹腔内	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、腹臥及び横臥 雌雄とも 910 mg/kg 体重以上で死亡例
	ddY マウス 雌雄各 10 匹	1,340	1,460	立毛、被毛の光沢の消失、腹臥及び横臥 雌雄とも 1,080 mg/kg 体重以上で死亡例
皮下	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	10,900	11,700	症状なし 雌雄とも 5,920 mg/kg 体重以上で死亡例
	ddY マウス 雌雄各 10 匹	>14,100	>14,500	症状及び死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹*	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	>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

注) *の試験は EPA の評価書に記載されているもの (参照 3)

表 11 急性毒性試験結果概要（代謝物及び原体混在物）

投与経路	被験物質	動物種	LD ₅₀ (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、血尿及び眼球白濁 雌雄とも 1,350 mg/kg 体重以上で死亡例
	代謝物 M-7	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	2,440	2,250	痙攣 雄 1,500 mg/kg 体重以上、雌 1,000 mg/kg 体重以上で死亡例
	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、粗毛及び角膜の白濁 雄 512 mg/kg 体重以上、雌 640 mg/kg 体重以上で死亡例
	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、眼瞼下垂及び粗毛 雄 1,180 mg/kg 体重以上、雌 1,540 mg/kg 体重以上で死亡例
	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 雌雄とも 600 mg/kg 体重以上で死亡例
	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、皮膚の蒼白化及び血尿 雌雄とも 1,000 mg/kg 体重以上で死亡例
	原体混在物 I-7	SD ラット 雌雄各 10 匹	547	531	体重増加抑制、間代性痙攣、振戦、静穏、流涎、強直性痙攣、皮膚の蒼白化及び腹臥 雄 420 mg/kg 体重以上、雌 323 mg/kg 以上で死亡例
	原体混在物 I-8	Fischer ラット 雌雄各 10 匹	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、雌 756 mg/kg 体重以上で死亡例
	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