

安全性評価資料 テブチウロン

2023年1月
環境省水・大気環境局水環境課農薬環境管理室

目次

1		
2		頁
3	I. 評価対象農薬の概要.....	1
4	1. 物質概要.....	1
5	2. 作用機構等.....	1
6	3. 各種物性.....	2
7	II. 試験結果概要.....	3
8	1. 動物体内運命試験.....	3
9	(1) ラット、ウサギ、イヌ.....	3
10	① 吸収.....	3
11	② 体内分布.....	3
12	③ 代謝.....	3
13	④ 排泄.....	4
14	2. 環境中運命試験.....	5
15	3. 土壌残留性.....	6
16	4. 毒性試験.....	7
17	(1) 一般薬理試験.....	7
18	(2) 急性毒性試験.....	7
19	① 急性毒性試験.....	7
20	(3) 皮膚・眼に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	9
21	(4) 亜急性毒性試験.....	10
22	① 90日間反復経口投与毒性試験（ラット）（A）.....	10
23	② 90日間反復経口投与毒性試験（ラット）（B）.....	11
24	③ 21日間反復経皮投与毒性試験（ウサギ）.....	12
25	(5) 慢性毒性試験及び発がん性試験.....	12
26	① 2年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験（ラット）.....	12
27	② 1年間反復経口投与毒性試験（イヌ）.....	13
28	③ 2年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験（マウス）.....	14
29	(6) 生殖発生毒性試験.....	14
30	① 2世代繁殖試験（ラット）.....	14
31	② 催奇形性試験（ラット）.....	15
32	③ 催奇形性試験（ウサギ）（A）.....	16
33	④ 催奇形性試験（ウサギ）（B）.....	16
34	⑤ 3世代繁殖試験（ラット）＜参考情報＞.....	17
35	(7) 遺伝毒性試験.....	18
36	(8) その他の毒性試験.....	18
37	① 28日間反復経口投与免疫毒性試験（ラット）.....	18
38	III. 総合評価.....	19
39	＜参考1＞ 海外での評価状況.....	22
40	＜別紙1＞ 代謝物略称.....	23
41	＜別紙2＞ 検査値等略称.....	24
42		

- 1 <検討経緯>
- 2 2023年1月11日 令和4年度非食用農作物専用農薬安全性評価検討会（第2回）
- 3
- 4 <非食用農作物安全性評価検討会名簿>
- 5 (2021年8月16日から)
- 6 鱧淵 英機（座長）
- 7 平林 容子（座長代理）
- 8 太田 敏博
- 9 加藤 美紀
- 10 佐藤 洋
- 11 坂本 謙司
- 12 代田 真理子
- 13 清家 伸康

水質汚濁に係る農薬登録基準の設定に関する安全性評価資料

テブチウロン

I. 評価対象農薬の概要

1. 物質概要

化学名 (IUPAC名)	1-(5-tert-butyl-1,3,4-thiazol-2-yl)-1,3-dimethylurea				
分子式	C ₉ H ₁₆ N ₄ OS	分子量	228.3	CAS No.	34014-18-1
構造式					

2. 作用機構等

テブチウロンは、非ホルモン型吸収移行性の尿素系の除草剤であり、その作用機構は光合成の阻害であり、主として根部から吸収され、茎葉部に移行し、殺草効果を発現する。

本邦での初回登録は1987年である。

製剤は粒剤及び水和剤が、適用農作物等は樹木等がある。

原体の国内生産量は5.6 t（平成30年度※）、4.1 t（令和元年度※）、輸入量は30.0 t（平成30年度※）、－（不明もしくは出荷、生産がない）（令和元年度※）、8.5 t（令和2年度※）であった。

※年度は農薬年度（前年10月～当該年9月）、出典：農薬要覧-2021-（（社）日本植物防疫協会）

3. 各種物性

テブチウロンの各種物性を表1に示した。

表1 テブチウロンの物理化学的性状

外観・臭気	無色結晶固体、無臭（20℃）	土壌吸着係数	$K_{F^{ads_{OC}}} = 84 - 490$ （ $25 \pm 1.0^\circ\text{C}$ ）
融点	162.85℃	オクタノール／水分配係数	$\log Pow = 1.82 \pm 0.01$ （ 20°C ）
沸点	245℃で分解のため測定不能	生物濃縮性	—
蒸気圧	0.15 mPa（25℃）	密度	1.3 g/cm ³ （ $20.6 \pm 0.1^\circ\text{C}$ ）
加水分解性	64日間安定 （25、38、51℃；pH3、6、9）	水溶解度	$2.57 \times 10^6 \mu\text{g/L}$ （ 20°C ）
水中光分解性	33日間安定（東京春季太陽光換算21.8日） （滅菌緩衝液、pH5、 $25.0 \pm 1^\circ\text{C}$ 、1.3 W/m ² 、398–402 nm） 13日間安定（露光区の半減期206日、暗所区の半減期229日と有意差はなく光に対して安定と考えられた。） （自然水、pH8.0、25℃、12.50 W/m ² 、300–800 nm）		
pKa	測定不能（解離しないため）		

II. 試験結果概要

テブチウロンの農薬登録申請資料を用いて試験結果の概要を整理した。

1. 動物体内運命試験

テブチウロン原体について、ラット、ウサギ及びイヌを用いた動物体内運命試験が実施された。

(1) ラット、ウサギ、イヌ

Wistar系ラット雌雄、Dutch Belted ウサギ及びビーグル犬にテブチウロンのチアジアゾール環の5位炭素原子を¹⁴Cで標識した¹⁴C-テブチウロン（以下「標識体」という）10 mg/kg 体重を単回強制経口投与し、尿中代謝物同定・定量、尿、糞中への排泄量を調べる試験が実施された。

① 吸収

a. 血中濃度推移

血中濃度推移について、AUC、C_{max}、T_{max}、T_{1/2}等のデータは報告されていない。

b. 吸収率

吸収率（推定）は、排泄試験（④ 排泄）の結果、尿中排泄量がラットで92.8%TAR、ウサギで93.2%TAR、イヌで93.3%TARである（表3）ことから、消化管からほぼ全て吸収されると考えられた。

② 体内分布

体内分布を示す試験は実施されていない。

③ 代謝

a. 尿中代謝物同定

尿中の主要な代謝物の定量結果は表2のとおりである。尿中には、親化合物に加えて、ラット、ウサギ及びイヌでは8種類の代謝物が認められた。

尿中に検出された代謝物の生成比には各動物間で差がみられたが、¹⁴C標識体の定性的な代謝パターンには差がなかった。主要代謝物は、ラットでは尿素側鎖3位の脱メチル化と3級ブチル基部位が酸化された代謝物F、イヌでは尿素側鎖1位と3位が脱メチル化された代謝物Eであった。一方、ウサギでは尿素側鎖1位の脱メチル化体（C）が多く検出された。したがって、これらの動物種では、尿素側鎖の脱メチル化とそれに続く3級ブチル基部位の酸化が主な代謝経路と推定された。

表2 尿中の主要代謝物（%TRR¹⁾）

動物	ラット	ウサギ	イヌ
投与量	10 mg/kg 体重		
試料	尿	尿	尿
親化合物	0.7	0.4	0.6
代謝物 A*	0.2	0.1	2.9
代謝物 B	10.9	15.2	4.9
代謝物 C	6.1	28.8	15.0
代謝物 D	11.8	0.2	3.2
代謝物 E	15.0	22.8	40.2
代謝物 F	36.7	20.4	14.4
代謝物 G	8.5	6.8	9.2
代謝物 H	10.1	5.3	9.6

¹⁾ 排泄放射能に対する割合

* : 未同定

④ 排泄

a. 尿中及び糞中排泄

ラット、ウサギ及びイヌにおける投与 96 時間までの尿及び糞中累積排泄率の結果を表 3 に示した。表 3 の累積排泄率の結果から、ラット、ウサギ及びイヌのいずれにおいても ¹⁴C 標識体の大半は投与 72 時間以内に速やかに排泄された。

表3 尿及び糞中累積排泄率（%TAR）

動物		ラット	ウサギ	イヌ
投与量		10 mg/kg 体重		
採取試料	投与後時間	—		
尿	24	86.6	85.0	66.9
糞		—*	—	—
尿	48	91.2	92.3	90.4
糞		—	—	—
尿	72	92.5	92.9	93.3
糞		—	—	—
尿	96	92.8	93.2	—
糞		1.7	1.1	2.4

* — : 測定せず

表中の数値は、ラット、ウサギ及びイヌでそれぞれ 8 匹、4 匹及び 4 匹の平均値

2. 環境中運命試験

テブチウロンについて、各種の環境中動態試験が実施された。本試験の結果の概要は表4のとおりである。

土壌中動態試験において、チアジアゾール環の5位炭素標識体（¹⁴C-テブチウロン）の半減期は、好氣的条件で35.4ヶ月であり、主要代謝物は代謝物Bのみであった。好氣的-嫌氣的条件では90日間安定であり、主要代謝物として代謝物Bが処理量の2.9%に増加したに過ぎなかった。米国土壌を用いた野外分解試験では、半減期は9～約13ヶ月と長期間であったが、我が国の土壌残留試験では半減期が圃場で50～114日であった。

水中動態では、テブチウロンは緩衝液中（pH3、6、9）で64日間安定であり、加水分解はほぼ認められなかった。緩衝液（pH5）を用いた水中光分解試験において、安定しており、自然水中光分解試験では、半減期が206日と算出されたが、暗所区の半減期（209日）と有意な差は認められず光に対して安定していた。

表4 テブチウロンの環境中動態試験概要

試験項目	試験条件		DT ₅₀	主な代謝分解物と最大検出量 ¹⁾	
好氣的土壌中動態試験	米国土壌（砂壤土） ¹⁴ Cテブチウロン 24±1℃、9ヶ月		35.4ヶ月	代謝物B：6.9%TAR（9ヶ月後）	
嫌氣的土壌中動態試験	米国土壌（砂壤土） ¹⁴ Cテブチウロン 24±1℃、60日間 （30日間好氣条件後 60日間嫌氣）		—	代謝物B：2.9%TAR（60日後）	
実験室内土壌分解試験	米国土壌（壤土） ¹⁴ Cテブチウロン 25、30、37℃、273日間		—	代謝物B：12.4%（25℃、273日後） 試験温度により分解の差なし	
分解速度に及ぼす土壌微生物の影響	米国土壌（壤土） ¹⁴ Cテブチウロン 32 ppm、233日間 グルコース（1%重）及び酵母（0.2%重）を添加		—	代謝物B：24.9%（グルコース・酵母添加、233日後） 代謝物B：17.9%（無添加、233日後）	
野外分解試験	米国土壌、 ¹⁴ Cテブチウロン	壤土（インディアナ州）	8.96 kg/ha 1回	約12ヶ月	—
		壤土（カルフォルニア州）	8.96 kg/ha 1回	33ヶ月後でも初期濃度の65%残存	
		埴土（ルイジアナ州I）	2.24 ka/ha 1回	約13ヶ月	
		シルト質壤土（ルイジアナ州II）	0.84 kg/ha 1回及び 1.4 kg/ha 2回散布	9～10ヶ月	

試験項目	試験条件		DT ₅₀	主な代謝分解物と最大検出量 ¹⁾
加水分解動態試験	¹⁴ C テブチウロン 25、38、51℃ 64日間	pH 3	いずれの条件においても安定。	
		pH 6		
		pH 9		
水中光分解試験	¹⁴ C テブチウロン 光強度： 1.3 W/m ² 波長： 398～402 nm	pH 5 緩衝液 (25℃)	33日間安定 (21.8日)*	—
水中光分解試験	¹⁴ C テブチウロン 光強度： 12.50 W/m ² 波長（測定範囲）： 300～800 nm	自然水 (pH 8.0)	13日間安定 推定半減期 露光区：206日 暗所区：229日 (t-検定の結果、有意差がないことから、いずれの条件においても安定)	—

1 ※東京（北緯 35° ） 春季太陽光換算

2

3

4 3. 土壌残留性

5 テブチウロン原体について、火山灰壤土、洪積埴壤土を用いて土壌残留性試験が
6 実施された。推定半減期は表5の通りである。

7

8

表5 テブチウロンの土壌残留性試験概要

試験条件		推定半減期	
畑地	圃場試験 5%粒剤 20 kg/10a 1回施用	火山灰壤土	113.8日
		洪積埴壤土	48.5日
	容器内試験 原体 10 ppm	火山灰壤土	360日以上
		洪積埴壤土	360日以上

9

10

4. 毒性試験

(1) 一般薬理試験

テブチウロン原体について、マウス、ネコ及びラットを用いた一般薬理試験が実施された。

本試験の結果の概要は表6のとおりである。

表6 テブチウロンの一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	無作用量 (作用量) (mg/kg 体重)	観察された作用	
中枢神経系	筋弛緩作用 (ロータロッド法)	ICR マウス (一群雄 11 匹)	0、50、 170、578 (経口)	170 (578)	1分以内の落下動物数： 170 mg/kg 体重投与群：2/11 例 578 mg/kg 体重投与群： 11/11 例 (4 匹死亡)
	麻酔時間	ICR マウス (一群雄 9～11 匹)	0、4.3、 14.7、50 170、578 (経口)	14.7 (50)	50 mg/kg 体重以上の投与群：麻酔時間延長
自律神経系	瞬膜収縮 血圧 心拍数	雑種ネコ、麻酔下 (一群雌雄 4～5 頭)	30、60、 120、180 (腹腔内)	120 (180)	180 mg/kg 体重投与群：血圧低下、昇圧反応（ノルエピネフリン、DMPP、総頸動脈閉塞）の抑制、降圧反応（迷走神経刺激、アセチルコリン）の抑制、心拍数減少（迷走神経刺激）の抑制、瞬膜収縮（交感神経節前神経刺激）の軽度抑制
消化器	小腸輸送能	ICR 系 マウス (一群雄 11 匹)	0、50、 170、578 (経口)	170 (578)	578 mg/kg 体重投与群：小腸輸送能の抑制
骨格筋	腓腹筋のれん縮	Wistar/KY 系 ラット、麻酔下 (一群雄 4 匹)	1,000 (腹腔内)	1,000 (-)	検体投与による影響なし 1,000 mg/kg 体重投与群：坐骨神経の電気刺激による腓腹筋のれん縮は誘発されず（全身けいれんによる死亡 3 匹）

(2) 急性毒性試験

① 急性毒性試験

テブチウロン原体について、ラットを用いた急性毒性試験（経口、皮下、腹腔内、経皮及び吸入）、マウスを用いた急性毒性試験（経口、皮下及び腹腔内）、ウサギを用いた急性毒性試験（経皮）、製剤（80%水和剤、5%粒剤及び 42%フロアブル）についてラットを用いた急性毒性試験（経口、経皮及び吸入）、ウサギを用いた急性毒性試験（経皮）が実施された。

本試験の結果の概要は表7のとおりである。

1
2

表7 テブチウロンの急性毒性試験概要

検体種別	投与経路/観察期間/投与量 (mg/kg 体重) 又はばく露量 (単位は表中に記載)	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重) 又は LC ₅₀ (単位は表中 に記載)	
			雄	雌
原体	経口/14日間/ 雄：2,000、2,400、2,800、 3,456、4,147 雌：1,157、1,389、1,667、 2,000、2,400	SD系ラット (一群雌雄各10匹)	2,800	1,720
	経口/14日間/417、500、 600、724、864	ddy系マウス (一群雌雄各10匹)	560	595
	経口/14日間/250、400、 630、1,000、1,590、2,500	F344系ラット (一群雌1~3匹)	—	1,590
	経口/14日間/365、500、 700、1,000	F344系ラット (一群雌雄各5匹)	477.5	387.5
	皮下/14日間/ 雄：455、500、550、605、 666、732 雌：376、413、455、500、 550、605	SD系ラット (一群雌雄各10匹)	570	500
	皮下/14日間/467、513、 564、621、683	ddy系マウス (一群雌雄各10匹)	545	575
	腹腔内/14日間/347、417、 500、600、720	SD系ラット (一群雌雄各10匹)	500	480
	腹腔内/14日間/296、385、 500、650、845	ddy系マウス (一群雌雄各10匹)	535	505
	経皮/14日間/5,000	SD系ラット (一群雌雄各10匹)	>5,000	>5,000
	経皮/14日間/200	NZW系ウサギ (一群雌雄各3匹)	>200	>200
	吸入(エアロゾル)/14日間 /3.696 mg/L	F344系ラット (一群雌雄各10匹)	>3.696 mg/L	>3.696 mg/L
製剤 (80% 水和 剤)	経口/14日間/450、560、 700、900	Wistar系ラット (一群雌雄各10匹)	約900	632
	経口/14日間/500	F344系ラット (一群雌雄各5匹)	>500	>500
	経皮/14日間/500	NZW系ウサギ (一群雌雄各3匹)	>500	>500
	経皮/14日間/2,000	NZW系ウサギ (一群雌雄各3匹)	>2,000	>2,000
	吸入(ミスト)/14日間/10.7 mg/L(計算値)(有効成分と して8.56 mg/L)	Wistar系ラット (一群雌雄各10匹)	>10.7 mg/L	>10.7 mg/L
	吸入(エアロゾル)/14日間 /2.7 mg/L(実測濃度)(有効	F344系ラット (一群雌雄各10匹)	>2.7 mg/L	>2.7 mg/L

検体種別	投与経路/観察期間/投与量 (mg/kg 体重) 又はばく露量 (単位は表中に記載)	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重) 又は LC ₅₀ (単位は表中 に記載)	
			雄	雌
	成分として 2.6~2.8 mg/L)			
製剤 (5% 粒剤)	経口/14日間/500	Wistar系ラット (一群雌雄各5匹)	>500	>500
	経皮/14日間/2,000	NZW系ウサギ (一群雌雄各3匹)	>2,000	>2,000
製剤 (42%フ ロアブル)	経口/14日間/2,000	SD系ラット (一群雌雄各5匹)	>2,000	>2,000
	経皮/14日間/2,000	SD系ラット (一群雌雄各5匹)	>2,000	>2,000

(3) 皮膚・眼に対する刺激性及び皮膚感作性試験

テブチウロン原体について、ウサギを用いた眼刺激性試験及びモルモットを用いた皮膚感作性試験が実施され、製剤（80%水和剤、42%フロアブル及び5%粒剤）については、ウサギを用いた皮膚刺激性試験、眼刺激性試験及びモルモットを用いた皮膚感作性試験が実施された。本試験の結果の概要は表8のとおりである。

皮膚刺激性については、製剤で非常に軽度の刺激性が認められた。

眼刺激性については、原体及び製剤共に軽度の刺激性が認められた。

皮膚感作性については、原体及び製剤共に認められなかった。

表8 テブチウロンの皮膚・眼に対する刺激性及び皮膚感作性試験概要

検体種別	試験の種類 /観察期間	動物種	投与方法/投与量	試験の結果
原体	眼刺激性 /7日間	NZW系ウサギ (6匹(雌雄不明))	点眼/71 mg (0.1 mL)	軽度の刺激性
	皮膚感作性/24時間	モルモット (一群雌10匹)	感作： 2%液 0.1 mL (塗布) 惹起・再惹起： 2%液 0.1 mL (塗布)	感作性なし (陰性)
	皮膚感作性 (Buehler法) /72時間	Hartley系 モルモット (感作群雌12匹、 対照群雌6匹)	感作： 50 mg (貼付) 惹起： 50 mg (貼付)	感作性なし (陰性)
製剤 (80% 水和剤)	皮膚刺激性 /14日間	NZW系ウサギ (雌雄各3匹)	貼付/0.5 g	非常に軽度の 刺激性
	眼刺激性 /7日間	NZW系ウサギ (8匹(雌雄不明))	点眼/31 mg (0.1 mL)	軽度の刺激性
	眼刺激性 /7日間	NZW系ウサギ (雌雄各3匹)	点眼/21 mg (0.1 mL)	刺激性なし

	眼刺激性 /4日間	日本白色ウサギ (非洗眼群：雄6匹、洗眼群：雄3匹)	点眼/0.1 g	軽度の刺激性
	皮膚感作性 (Buehler法) /48時間	Hartley系 モルモット (一群雄各10匹)	感作： 0.4 g (経皮) 惹起： 0.4 g (経皮)	感作性なし
製剤 (42%フロアブル)	皮膚刺激性 /72時間	NZW系ウサギ (雌雄各3匹)	貼付/0.5 mL	刺激性なし
	眼刺激性 /72時間	NZW系ウサギ (雄2匹、雌1匹)	点眼/0.1 mL	軽度の刺激性
	皮膚感作性 (Buehler法) /48時間	Hartley系 モルモット (試験群：雄20匹、対照群：雄10匹)	感作： 100%原液、75%液 (貼付) 惹起： 100%原液、75%液 (貼付)	感作性なし
製剤 (5%粒剤)	眼刺激性 /7日間	NZW系ウサギ (雌雄各3匹)	点眼/80 mg (0.1 mL)	軽度の刺激性
	眼刺激性 /5日間	日本白色ウサギ (非洗眼群：雄6匹、洗眼群：雄3匹)	点眼/0.1 g	軽度の刺激性

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19

(4) 亜急性毒性試験

テブチウロン原体について、ラットを用いた90日間反復経口投与毒性試験、ウサギを用いた21日間反復経皮毒性試験が実施された。

① 90日間反復経口投与毒性試験（ラット）(A)

Wistar系ラット（一群雌雄各10匹）を用いた混餌（原体：0、400、1,000及び2,500 ppm；平均検体摂取量は表9参照）投与による90日間反復経口投与毒性試験が実施された。

表9 90日間反復経口投与毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与量 (ppm)		400	1,000	2,500
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雌雄	40	100	250

各投与群において認められた毒性所見は表10のとおりである。

(まとめ)

本試験において、2,500 ppmの投与群の雌雄で体重増加抑制、食餌効率の低下及びBUNの増加、雄で膵臓の腺房細胞の空胞形成、1,000 ppm以上の投与群の雌で膵臓の腺房細胞の空胞形成がみられたことから、無毒性量は雄で1,000

令和5年1月11日 令和4年度非食用農作物専用安全性評価検討会（第2回）資料
 ppm（100 mg/kg 体重/日）、雌で 400 ppm（40 mg/kg 体重/日）であると考え
 られた。

表 10 90 日間反復経口投与毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・食餌効率の低下 ・BUN 増加 ・膵臓の腺房細胞の空胞形成（全例） 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・食餌効率の低下 ・BUN 増加
1,000 ppm 以上	1,000 ppm 以下毒性所見なし	膵臓の腺房細胞の空胞形成（1,000 ppm：1 例、2,500 ppm：全例）
400 ppm		毒性所見なし

② 90 日間反復経口投与毒性試験（ラット）（B）

SD 系 ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた強制経口（0、75、150 及び 250 mg/kg 体重/日）投与による 90 日間反復経口投与毒性試験が実施された。各投与群において認められた毒性所見は表 11 のとおりである。

（毒性所見以外の所見）

肉眼的病理所見において、肝臓の腫大が 250 mg/kg 体重/日投与群の雄、腫大を伴う肝臓のうっ血が 250 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で認められたが、腫大を伴う肝臓のうっ血は対照群の雌でもみられており、病理組織学的検査において関連する所見がみられていないことから投与の影響としなかった。胃粘膜のうっ血が 250 mg/kg 体重/日投与群の雄でみられたが病理組織学的検査において関連する所見がみられていないことから投与の影響としなかった。病理組織学的検査において、150 mg/kg 体重/日以上投与群の雄でみられた軽度の心筋炎は偶発的所見と考えられ投与の影響としなかった。

（まとめ）

本試験において、75 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で ALT 増加、150 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で膵臓の腺房上皮細胞空胞化がみられたことから、無毒性量は雄で 75 mg/kg 体重/日未満、雌で 75 mg/kg 体重/日であると考えられた。

表 11 90日間反復経口投与毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
250 mg/kg 体重/日	・膵臓の腺房上皮細胞空胞化 ・BUN 増加 ・肝重量の増加	・ALT 増加
150 mg/kg 体重/日以上		・膵臓の腺房上皮細胞空胞化
75 mg/kg 体重/日以上	・ALT 増加	・毒性所見なし

③ 21日間反復経皮投与毒性試験（ウサギ）

NZW系ウサギ（一群雌雄各5匹）を用いた経皮（設定投与量：1,000 mg/kg 体重/日）投与による21日間反復経皮投与毒性試験が実施された。

皮膚刺激性の評価において、Draize法による評価の結果、投与開始3日に検体投与群の10例中2例に極く軽度の紅斑がみられたが、1週間以内に消失した。

（毒性所見以外の所見）

血液学的検査において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌でMCHの増加が認められたが、毒性学的に重要ではないと考えられた。

血液生化学的検査において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄でGluの増加、ALTの減少が認められたが、毒性学的に重要ではないと考えられた。

（まとめ）

本試験において、唯一の影響は極く軽度で一過性の紅斑であったことから、テブチウロンは全身性の毒性症状を生じないと考えられた。

（5）慢性毒性試験及び発がん性試験

テブチウロン原体について、ラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験、イヌを用いた1年間反復経口投与毒性試験並びにマウスを用いた慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

① 2年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験（ラット）

Wistar系ラット（一群雌雄各40匹）を用いた混餌（原体：0、400、800及び1,600 ppm；平均検体摂取量は表12参照）投与による2年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 12 2年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与量 (ppm)		400	800	1,600
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾	雌雄	20	40	80

¹⁾: INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY : Environmental Health Criteria 104 : 13 Principles for the Toxicological Assessment of Pesticide Residues in Food (1990) を参照した

各投与群で認められた毒性所見は表13のとおりである。

(まとめ)

本試験において、1,600 ppm 投与群の雌雄で体重増加のわずかな抑制、膵臓の腺房細胞の空胞形成、雄で腎重量のわずかな増加がみられたことから、無毒性量は雌雄ともに 800 ppm (40 mg/kg 体重/日) であると考えられた。また、発がん性は認められなかった。

表13 2年間反復経口投与毒性/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
1,600 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・膵臓の腺房細胞の空胞形成 ・腎重量の増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・膵臓の腺房細胞の空胞形成
800 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

② 1年間反復経口投与毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各4匹）を用いた強制（カプセル）経口（0、12.5、25及び50 mg/kg 体重/日）投与による1年間反復経口投与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14のとおりである。

(毒性所見以外の所見)

血液学的検査において、50 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で血小板数の増加が認められたが、検体の影響がみられない個体もあったため影響としなかった。

病理組織学的検査において、対照群を含めた各群雌雄に心臓、肺あるいは唾液腺に慢性または限局性の炎症、甲状腺C-細胞に限局性の過形成あるいは耳に腫瘍が観察されたが、これらの所見はいずれも検体投与に関連しない病変と考えられた。なお、肝臓に色素沈着が観察されたが、色素の由来は不明であり毒性学的意義は明らかではなかった。

(まとめ)

本試験において、50 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で体重増加抑制、ALT 及びALPの増加、肝臓の重量増加がみられたことから、無毒性量は雌雄共25 mg/kg 体重/日であると考えられた。また、発がん性は認められなかった。

表 14 1年間反復経口投与毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
50 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・ALT 及び ALP の増加 ・肝臓の絶対及び相対重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・食欲不振 ・ALT 及び ALP の増加 ・肝臓の絶対及び相対重量増加
25 mg/kg 体重/日以下	・毒性所見なし	・毒性所見なし

③ 2年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験（マウス）

ICR 系マウス（一群雌雄各 40 匹（対照群は雌雄各 60 匹）を用いた混餌（原体：0、400、800 及び 1,600 ppm；平均検体摂取量は表 15 参照）投与による 2 年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験が実施された。雌雄ともにいずれの投与群においても影響は認められなかった。

表 15 2年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験（マウス）の平均検体摂取量

投与量（ppm）		400	800	1,600
平均検体摂取量 （mg/kg 体重/日） ¹⁾	雌雄	60	120	240

¹⁾: INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY : Environmental Health Criteria 104 : 13 Principles for the Toxicological Assessment of Pesticide Residues in Food (1990) を参照した

（まとめ）

本試験において、1,600 ppm（240 mg/kg 体重/日）までの投与群の雌雄で慢性的な毒性兆候がみられなかったことから、無毒性量は雌雄ともに 240 mg/kg 体重/日であると考えられた。また、発がん性は認められなかった。

（6）生殖発生毒性試験

テブチウロン原体について、ラットを用いた 3 世代繁殖試験及び 2 世代繁殖試験、ラット及びウサギを用いた催奇形性試験が実施された。

① 2 世代繁殖試験（ラット）

Wistar 系ラット（一群雌雄各 25 匹）を用いた混餌（原体：0、0.01、0.02、0.04%：以下 0、100、200、400 ppm と記載；平均検体摂取量は表 16 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 16 2世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与量 (ppm)			100	200	400
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P	雄	7	14	28
		雌	8	15	31
	F1	雄	6	13	26
		雌	7	14	30

各投与群で認められた毒性所見は表 17 のとおりである。

(まとめ)

本試験において、親動物では 200 ppm 以上の投与群の F1 雌で体重増加抑制、400 ppm 投与群の F1 雌雄で摂餌効率の低下が認められたことから、無毒性量は親動物に対し雄で 200 ppm (P : 14 mg/kg 体重/日、F1 : 13 mg/kg 体重/日)、雌で 100 ppm (P : 8 mg/kg 体重/日、F1 : 7 mg/kg 体重/日)、児動物に対し雌雄共 400 ppm (F1 雄 : 28 mg/kg 体重/日、F1 雌 : 31 mg/kg 体重/日、F2 雄 : 26 mg/kg 体重/日、F2 雌 : 30 mg/kg 体重/日) であると考えられた。また、繁殖能に対する影響は認められなかった。

表 17 2世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

	投与群	親動物 : P 児動物 : F1		親動物 : F1 児動物 : F2	
		雄	雌	雄	雌
親動物	400 ppm	0.04%以下毒性所見なし	0.04%以下毒性所見なし	・摂餌効率の低下	・摂餌効率の低下
	200 ppm 以上			毒性所見なし	・体重増加抑制
児動物	400 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

② 催奇形性試験（ラット）

Wistar 系ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6~15 日に混餌（原体 : 0、600、1,200 及び 1,800 ppm ; 平均検体摂取量は表 18 参照）投与による催奇形性試験が実施された。

その結果、最高用量の 1,800 ppm まで母動物、胎児ともに影響はみられなかった。

表 18 催奇形性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与量 (ppm)	600	1,200	1,800
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	35	68	106

1
2 (まとめ)

3 本試験における無毒性量は、母動物及び胎児共に 1,800 ppm (106 mg/kg 体
4 重/日*) であると考えられた。また、催奇形性は認められなかった。

5 *体重増加量及び平均摂餌量から申請者が計算

6
7
8 **③ 催奇形性試験（ウサギ）（A）**

9 Dutch Belted ウサギ（一群雌 15 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口（0、10 及
10 び 25 mg/kg 体重/日*）投与による催奇形性試験が実施された。

11 その結果、最高用量の 25 mg/kg 体重/日まで母動物、胎児ともに影響はみら
12 れなかった。

13 * 予備試験の 50 mg/kg 体重/日以上での投与量において、顕著な母毒性及び胎児死亡が認め
14 られたことから、最高用量を 25 mg/kg 体重/日に設定

15
16 (毒性所見以外の所見)

17 25 mg/kg 体重/日の投与群の胎児に体重減少がみられたが、生存胎児数が対照
18 群に対して多かったことによる二次的変化と考えられた。

19
20 (まとめ)

21 本試験において、最高用量である 25 mg/kg 体重/日で母動物、胎児ともに検
22 体投与の影響は認められなかった。したがって、本試験における無毒性量は母
23 動物、胎児とも 25 mg/kg 体重/日であると考えられた。また、催奇形性は認め
24 られなかった。

25
26
27 **④ 催奇形性試験（ウサギ）（B）**

28 NZW 系ウサギ（一群雌 24 匹）の妊娠 7～27 日に強制経口（0、10、15 及び
29 25 mg/kg 体重/日*）投与による催奇形性試験が実施された。

30 その結果、最高用量の 25 mg/kg 体重/日まで母動物、胎児ともに影響はみら
31 れなかった。

32 * 予備試験の最高用量（40 mg/kg 体重/日）において、摂餌量の減少等が認められたこと
33 から、最高用量を 25 mg/kg 体重/日に設定

34
35 (毒性所見以外の所見)

36 親動物において、25 mg/kg 体重/日の投与群で摂餌量及び体重の減少が 1 例、
37 尾の先端の外傷が 1 例にみられたが、検体投与に関与しない変化と考えられた。
38 いずれの投与群においても、親動物で妊娠 7～10 日間の体重増加量の減少がみ
39 られ、明らかな用量相関性はみられていないものの検体投与の影響と考えられ
40 たが、以後の期間及び妊娠 7～28 日の増加量が対照群と同等であることから有
41 害影響とは考えなかった。

42
43 (まとめ)

令和5年1月11日 令和4年度非食用農作物専用安全性評価検討会（第2回）資料
 本試験における無毒性量は母動物、胎児とも 25 mg/kg 体重/日であると考えられた。また、催奇形性は認められなかった。

⑤ 3世代繁殖試験（ラット）＜参考情報＞

Wistar 系ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、400、800 ppm；平均検体摂取量は表 19 参照）投与による 3 世代繁殖試験が実施された。

表 19 3 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与量 (%)		400	800
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	22	44
	雌	26	57

各投与群で認められた毒性所見は表 20 のとおりである。

(まとめ)

本試験において、親動物に対する影響として 800 ppm 投与群の F0 雄親動物、400 ppm 以上の投与群の F1 雌親動物で体重増加抑制がみられ、児動物に対する影響として 400 ppm 以上の投与群の F1b 児動物で哺育期間中の体重増加抑制がみられたことから、無毒性量は雄親動物で 400 ppm (22 mg/kg 体重/日)、雌親動物で 400 ppm (26 mg/kg 体重/日) 未満、児動物で 400 ppm (雄：22 mg/kg 体重/日、雌：26 mg/kg 体重/日) 未満であると考えられた。また、繁殖能に対する影響は認められなかった。

表 20 3 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

	投与群	親動物：F0 児動物：F1		親動物：F1 児動物：F2		親動物：F2 児動物：F3	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
親動物	800 ppm	・体重増加抑制、摂餌量低下	800 ppm 以下毒性所見なし	800 ppm 以下毒性所見なし	・体重増加抑制	800 ppm 以下毒性所見なし	
	400 ppm						
児動物	800 ppm	哺育期間中の体重増加抑制 (F1b)		800 ppm 以下毒性所見なし		800 ppm 以下毒性所見なし	
	400 ppm						

1 (7) 遺伝毒性試験

2 テブチウロン原体について、細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハ
3 ムスター卵巣（CHO）細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験、細菌を用いた
4 DNA 修復試験、マウス骨髄細胞を用いた *in vivo* 小核試験が実施された。

5 結果は表 21 に示したとおりである。

6 テブチウロン原体については、CHO 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験にお
7 いて陽性を示したが、*in vivo* 小核試験では陰性だった。また、その他 2 種類の *in*
8 *vitro* 試験 2 種類でも陰性であった。テブチウロン原体には生体において問題とな
9 る遺伝毒性はないものと考えられた。

10 表 21 遺伝毒性試験の概要

	試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
原体	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538) <i>Escherichia coli</i> (WP2 hcr 株)	(-S9) : 10 ~ 10,000 µg/plate (+S9) : 10 ~ 10,000 µg/plate	陰性
		染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞	(-S9) : 1,500 ~ 2,100 µg/mL (+S9) : 1,350 ~ 1,550 µg/mL	陽性
	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H-17、M-45 株)	20~5,000 µg/disk	陰性	
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR 系マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 6 匹)	113、225、450 mg/kg 体重 (連続 2 日間強制経口投与)	陰性	

12 (8) その他の毒性試験

13 テブチウロン原体について、ラットを用いた 28 日間反復経口投与による免疫毒
14 性試験が実施された。

15 ① 28 日間反復経口投与免疫毒性試験 (ラット)

16 Wistar 系ラット (一群雌 10 匹) に 28 日間混餌 (原体 : 0、400、1,000 及び
17 2,000 ppm ; 平均検体摂取量は表 22 参照) 投与し、ヒツジ赤血球に対する IgM
18 抗体を ELISA 法で定量し免疫毒性を評価した。その結果、1,000 ppm 及び
19 2,000 ppm 投与群に体重及び体重増加量の減少が認められたことから、本試験
20 における無影響量は 400 ppm (33.8 mg/kg 体重/日) と考えられた。また、免
21 疫毒性を有する証拠は示されなかった。

22 表 22 免疫毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与量	400 ppm	1,000 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	33.8	84.9	148

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16

Ⅲ. 総合評価

¹⁴C で標識したテブチウロンのラット、ウサギ及びイヌを用いた動物体内動態試験の結果、ラット、ウサギ及びイヌに単回強制経口投与後、¹⁴C 放射能の大部分は 72 時間以内に尿中に排泄され、親化合物に加えて 8 種類の代謝物が尿から検出された。尿中に検出された代謝物の生成比には、ラット、ウサギ及びイヌの間で差がみられたが、¹⁴C 標識体の定性的な代謝パターンには差がなかった。これらの動物種では尿素側鎖の脱メチル化と 3 級ブチル基部位の酸化が主要代謝経路と推定された。

各種毒性試験の結果から、テブチウロンの反復投与による影響は、腎臓、肝臓及び脾臓に影響がみられ、その変化として BUN 及び腎重量の増加、膵臓の腺房細胞の空胞形成、ALT 及び ALP 増加が認められた。発がん性、繁殖毒性、催奇形性、遺伝毒性及び免疫毒性は認められなかった。

各毒性試験における無毒性量及び最小毒性量並びに最小毒性量で認められた所見を表 23 に示す。

表 23 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	無毒性量（最小毒性量）(mg/kg 体重/日) 及び最小毒性量で認められた所見	国外での評価 無毒性量 （最小毒性量） (mg/kg 体重/日)
ラット	90 日間 反復経口投与 毒性試験 (A)	雄：100 (250) 雌：40 (100) 雄：体重増加抑制、食餌効率の低下、BUN 増加、膵臓の腺房細胞の空胞形成 雌：膵臓の腺房細胞の空胞形成	EPA (1994) 雄：50 (125) 雌：50 (125)
	90 日間 反復経口投与 毒性試験 (B)	雄：75 未満 (75) 雌：75 (150) 雄：ALT 増加 雌：膵臓の腺房上皮細胞空胞化	記載なし
	2 年間反復経 口投与毒性/発 がん性併合試 験	雄：40 (80) 雌：40 (80) 雄：体重増加抑制、膵臓の腺房細胞の空胞形 成、腎重量の増加 雌：体重増加抑制、膵臓の腺房細胞の空胞形 成	EPA (1994) 雄：40 (80) 雌：40 (80)
	2 世代繁殖試 験	親動物： P 雄：14 (28) P 雌：8 (15) F1 雄：13 (26) F1 雌：7 (14) 児動物： P 雄：28 (－) P 雌：31 (－) F1 雄：26 (－) F1 雌：30 (－) 親動物： F1 雄：摂餌効率の低下	EPA (1994) 親動物： 雄：7 (14) 雌：7 (14) 生殖発生： 雄：28 (－) 雌：28 (－) APVMA (1985) 雄：7 (記載なし) 雌：7 (記載なし)

動物種	試験	無毒性量（最小毒性量）（mg/kg 体重/日） 及び最小毒性量で認められた所見	国外での評価 無毒性量 （最小毒性量） （mg/kg 体重/日）
		F1 雌：体重増加抑制 児動物：毒性影響なし （繁殖能に対する影響なし）	
	催奇形性試験	母動物：106（－） 胎 児：106（－） 母動物及び胎児：毒性影響なし （催奇形性なし）	記載なし
	免疫毒性試験	雌：33.8（－） 雌雄：毒性影響なし （免疫毒性なし）	記載なし
ウサギ	21 日間反復経皮投与毒性試験	雄：1,000（－） 雌：1,000（－） 雌雄：毒性影響なし	EPA（1994） 雄：1,000 未満 雌：1,000 未満
	催奇形性試験（A）	母動物：25（－） 胎 児：25（－） 母動物及び胎児：毒性影響なし （催奇形性なし）	EPA（1994） 母動物：25 以上（－） 発生毒性 25 以上（－）
	催奇形性試験（B）	母動物：25（－） 胎 児：25（－） 母動物及び胎児：毒性影響なし （催奇形性なし）	記載なし
イヌ	90 日間反復経口投与毒性試験	データなし	EPA（1994） 性不明：12.5（25）
	1 年間反復経口投与毒性試験	雄：25（50） 雌：25（50） 雌雄：体重増加抑制、ALT 及び ALP の増加、肝臓の重量増加	EPA（1994） 雄：25（50） 雌：25（50）
マウス	2 年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験	雄：240（－） 雌：240（－） 雌雄：毒性影響なし	EPA（1994） 雄：228（－） 雌：228（－）

1 ー：無毒性量又は最小毒性量は設定できなかった。

2

1 各試験で得られた無毒性量の最小値は、ラットを用いた 2 世代繁殖試験における
2 F1 雌親動物で得られた 7 mg/kg 体重/日であったことから、当該試験を非食用農薬一
3 日摂取許容量（非食用農薬 ADI）の根拠とすることが適切であると考えられた。また、
4 安全係数を 100 とした。

5 以上の結果を踏まえ、テブチウロンに対する非食用農薬 ADI を次のように評価する。
6

非食用農薬 ADI	0.07 mg/kg 体重/日
設定根拠試験	2 世代繁殖試験
動物種	ラット
期間	2 世代
投与方法	混餌投与
無毒性量	7 mg/kg 体重/日
安全係数	100
	種間差 10、個人差 10

7

8

1 <参考1> 海外での評価状況

2
3 海外での評価状況は以下のとおりである。

国・地域	評価機関（年）	評価結果	
米国	US EPA（1994）	RfD	0.07 mg/kg 体重/日
		設定根拠	無毒性量：7.0 mg/kg 体重/日 最小毒性量：14 mg/kg 体重/日 最小毒性量根拠：F1 雌で体重増加抑制 ラット2世代繁殖試験 不確実係数：100
オーストラリア	APVMA（1985）	ADI	0.07 mg/kg 体重/日
		設定根拠	無毒性量：7 mg/kg 体重/日 最小毒性量根拠：次の高用量での親動物及び児動物の体重増加抑制 ラット2世代繁殖試験 安全係数：記載なし

4 US EPA (1994) Reregistration Eligibility Decision Tebuthiuron. List A Case 0054.

5 APVMA (1985) Acceptable daily intakes (ADI) for agricultural and veterinary chemicals used
6 in food producing crops or animals. Edition 3/2021.より引用

1 <別紙1> 代謝物略称

記号又は名称 (略称)	化学名	由来
テブチウロン	1-(5- <i>tert</i> -butyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-1,3-dimethylurea	(親化合物)
代謝物 A	未同定	動物
代謝物 B	1-(5- <i>tert</i> -butyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-1,3-methylurea	動物 土壌
代謝物 C	1-(5- <i>tert</i> -butyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-3-methylurea	動物 土壌
代謝物 D	1-(5- <i>tert</i> -butyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-3-hydroxymethyl-1-methylurea	動物 土壌
代謝物 E	1-(5- <i>tert</i> -butyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl) urea	動物
代謝物 F	1-[5-(2-hydroxy-1,1-dimethylethyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-1-methylurea	動物
代謝物 G	1-[5-(2-hydroxy-1,1-dimethylethyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-3-methylurea	動物
代謝物 H	1-[5-(2-hydroxy-1,1-dimethylethyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]urea	動物
代謝物 I	2- <i>tert</i> -butyl-5-methylamino-1,3,4-thiadiazole	土壌
代謝物 J	2-amino-5- <i>tert</i> -butyl-1,3,4-thiadiazole	土壌

2

3

1 <別紙2> 検査値等略称

略称	名 称
ADI	一日摂取許容量
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
BUN	血中尿素窒素
¹⁴ C	放射性同位体である炭素 14
DMPP	ジメチルフェニルピペラジニウム
DT ₅₀	分解半減期
ELISA 法	Enzyme Linked Immuno Solvent Assay
IgM	免疫グロブリン M
<i>In vitro</i>	生体外
<i>In vivo</i>	生体内
K _{F^{ads}_{oc}}	有機炭素含有率で補正したフロイントリッヒの土壌吸着係数
LC ₅₀	50%致死濃度
LD ₅₀	50%致死量
LogPow	オクタノール/水分配係数
MCH	平均赤血球血色素量
NZW	New Zealand White
ppm	百万分の1 (Parts per million)
TAR	総投与放射活性
TRR	総残留放射能

2
3