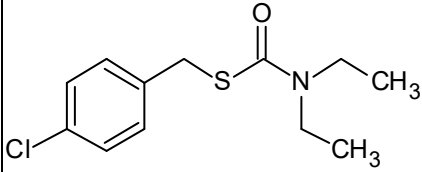


## チオベンカルブ（別名ベンチオカーブ）

## I. 農薬の製造に用いられる農薬原体の規格（案）

有効成分			
一般名又は略称	化学名	構造式	含有濃度
チオベンカルブ	S-(4-クロロベンジル)-N,N-ジエチルチオカーバメート		980 g/kg 以上

## 農薬原体の分析法

## 農薬原体中のチオベンカルブの分析法

チオベンカルブの農薬原体を内部標準溶液で溶解し、トルエンで定容後、ガスクロマトグラフ（GC）により分離し、水素炎イオン化検出器（FID）によりチオベンカルブを検出及び定量する。定量には内部標準法を用いる。

## II. チオベンカルブの農薬原体の組成に係る評価概要

### 1. 申請者

クミアイ化学工業株式会社

### 2. 有効成分の基本情報

(資料 2-1)

#### 2.1 登録名

ベンチオカーブ

*S*-(4-クロロベンジル)-*N,N*-ジエチルチオカーバメート

#### 2.2 一般名

thiobencarb (ISO)

#### 2.3 化学名

IUPAC 名 : *S*-(4-chlorobenzyl)diethylcarbamothioate

CAS 名 : *S*-[(4-chlorophenyl)methyl] *N,N*-diethylcarbamothioate  
(CAS No.28249-77-6)

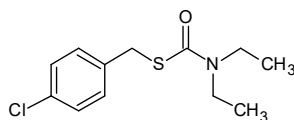
#### 2.4 コード番号

B-3015

#### 2.5 分子式、構造式、分子量

分子式  $C_{12}H_{16}ClNOS$

構造式



分子量 257.78

## 3. 有効成分の物理的・化学的性状

表 3-1：有効成分の物理的・化学的性状

試験項目			純度 (%)	試験方法	試験結果	資料																					
蒸気圧			99.8	OECD 104 気体流動法	$2.39 \times 10^{-3}$ Pa (25 °C)	3-1																					
融点			99.8	OECD 102 凝固点測定法	10～12 °C	3-2																					
沸点			99.8	OECD 103 Siwoloboff法	測定不能(164 °C付近で分解)																						
熱安定性			99.8	OECD 113 示差走査熱量法	150 °Cまで安定	3-3																					
溶解度	水		99.8	OECD 105 フラスコ法	16.7 mg/L (20 °C)	3-4																					
	有機溶媒	メタノール	99.8	OECD 105 フラスコ法	>500 g/L (20 °C)	3-5																					
		n-ヘキサン			>500 g/L (20 °C)																						
		トルエン			>500 g/L (20 °C)																						
		ジクロロメタン			>500 g/L (20 °C)																						
		酢酸エチル			>500 g/L (20 °C)																						
	アセトン	>500 g/L (20 °C)																									
解離定数 (pK <sub>a</sub> )		99.8	OECD 112 分光光度法	測定不能 (pH 1～12で解離せず)	3-6																						
1-オクタノール／水分配係数 (log P <sub>ow</sub> )		99.8	OECD 107 フラスコ振とう法	4.23 (20 °C、pH 7.4)	3-7																						
加水分解性		99.8	OECD111	安定 (50 °C、5日、pH 4、pH 7及びpH 9)	3-8																						
		99.8	EPA161-1	安定 (25 °C、30日、pH 5、pH 7及びpH 9)	3-9																						
水中光分解性		98.2	12 農産第 8147 号	半減期 11.24 日 (蒸留水、25 °C、51.39 W/m <sup>2</sup> 、300～400 nm)	3-10																						
		99.8	EPA161-2	半減期 190.2 日 (pH 7 緩衝液、25 °C、自然太陽光)	3-11																						
紫外可視吸収 (UV/VIS) スペクトル		99.8	<table><tr><td>極大吸収波長 (nm)</td><td>吸光度</td><td>モル吸光係数 (L mol<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup>)</td></tr><tr><td colspan="3">中性</td></tr><tr><td>221</td><td>0.7726</td><td>19006</td></tr><tr><td colspan="3">酸性 (pH 1.1)</td></tr><tr><td>220.5</td><td>0.7678</td><td>18888</td></tr><tr><td colspan="3">アルカリ性 (pH 12.9)</td></tr><tr><td>222</td><td>0.7458</td><td>18346</td></tr></table>			極大吸収波長 (nm)	吸光度	モル吸光係数 (L mol <sup>-1</sup> cm <sup>-1</sup> )	中性			221	0.7726	19006	酸性 (pH 1.1)			220.5	0.7678	18888	アルカリ性 (pH 12.9)			222	0.7458	18346	3-12
			極大吸収波長 (nm)	吸光度	モル吸光係数 (L mol <sup>-1</sup> cm <sup>-1</sup> )																						
			中性																								
			221	0.7726	19006																						
			酸性 (pH 1.1)																								
			220.5	0.7678	18888																						
			アルカリ性 (pH 12.9)																								
222	0.7458	18346																									

#### 4. 農薬原体の組成分析

チオベンカルブの農薬原体の組成分析に用いられた分析法は、チオベンカルブ及び 1 g/kg 以上含有されている不純物について、選択性、検量線の直線性、精確さ及び併行精度が確認されており、科学的に妥当であった。

農薬の製造に用いられる農薬原体の組成分析において、定量された分析対象の含有濃度の合計は 998～1000 g/kg であった。

#### 5. 有効成分の毒性

チオベンカルブの  $^{14}\text{C}$  標識体を用いた動物代謝試験、チオベンカルブの農薬原体を用いた急性毒性試験、短期毒性試験、遺伝毒性試験、長期毒性試験、発がん性試験、生殖・発生毒性試験及び神経毒性試験の結果概要を表 5-1 に示す。

表 5-1：有効成分の毒性試験の結果概要

動物代謝 GLP（資料 5-1～5-4）		
<p>ラットにおいて低用量(30 mg/kg 体重)又は高用量(300 mg/kg 体重)で単回経口投与又は低用量で反復経口投与した結果、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。</p> <p>マウスにおいて単回経口投与(50 mg/kg 体重)した結果、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。</p> <p>ラットの尿中排泄率から、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。</p> <p>ラットにおける投与後 168 時間の組織及び臓器における残留放射能の最大値は、高用量投与群では肝臓、低用量群では腎臓であり、いずれも 0.02%TAR 以下であった。</p> <p>マウスにおける血液及び組織中の放射能濃度は、投与 30 分～4 時間後に <math>C_{\max}</math> 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。</p> <p>ラットにおいて尿中にチオベンカルブは認められず、M-8 が 73.8%TAR～81.5%TAR 存在した。糞中には、チオベンカルブが 0.6%TAR～1.7%TAR 存在した。代謝物は M-2、M-7、M-8、M-14 及び M-15 が認められ、尿中で最大 5.4%TAR、糞中で最大 2.5%TAR 存在した。</p> <p>マウスの尿中代謝物として、M-8 が尿中の 61%TRR、M-7 が 11.3%TRR、M-5、M-14、M-15 が各 0.6%TRR～1.2%TRR 存在した。</p> <p>チオベンカルブの主要代謝経路は、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。</p>		
急性毒性		
試験	LD <sub>50</sub> 又は LC <sub>50</sub>	観察された症状
急性経口毒性 ラット① 農薬原体 Lot. 記載なし 純度 >98% (資料 5-5)	LD <sub>50</sub>  雄：1240 mg/kg 体重 雌：1290 mg/kg 体重	投与量：539、700、910、1183、1538 mg/kg 体重  死亡例あり（雄 700 mg/kg 体重以上、雌 910 mg/kg 体重以上） 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）

急性経口毒性 ラット② 農薬原体 Lot. Z-5005 純度 96.0% GLP (資料 5-6)	LD <sub>50</sub>  雄：1030 mg/kg 体重 雌：1130 mg/kg 体重	投与量：579、694、833、1000、1200、1440、1728 mg/kg 体重  死亡例あり（雄 694 mg/kg 体重以上、雌 833 mg/kg 体重以上） 1440 mg/kg 体重以上 雌：血尿 1200 mg/kg 体重以上 雄：血尿 雌：体温低下、流涎、眼球白濁 1000 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
急性経口毒性 マウス 農薬原体 Lot. 記載なし 純度 >98% (資料 5-5)	LD <sub>50</sub>  雄：1100 mg/kg 体重 雌：1400 mg/kg 体重	投与量：910、1,183 及び 1,538 mg/kg 体重  死亡例あり（雌雄 1183 mg/kg 体重以上） 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）
急性経皮毒性 ラット① 農薬原体 Lot. Z-5005 純度 96.0% GLP (資料 5-6)	LD <sub>50</sub>  雌雄：>2000 mg/kg 体重	症状及び死亡例なし
急性経皮毒性 ラット② Lot. AS 609j 純度 96.5% GLP (資料 5-7)	LD <sub>50</sub>  雌雄：>5000 mg/kg 体重	死亡例なし 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
急性吸入毒性 (蒸気) ラット Lot. SX796 純度 96.2% (資料 5-8)	1 時間 LC <sub>50</sub>  雌雄：>42.8 mg/L	症状及び死亡例なし
急性吸入毒性 (エアロゾル) ラット 農薬原体 Lot. HOYU241405.8 純度 97.4% GLP (資料 5-9)	4 時間 LC <sub>50</sub>  雌雄：>2.43 mg/L	死亡例なし 努力性呼吸、流涙、鼻汁及び湿性ラッセル音

試験		結果		
皮膚刺激性 ウサギ 農薬原体 Lot.HOYU241405.8 純度 97.4% GLP (資料 5-10)		刺激性なし		
眼刺激性 ウサギ 農薬原体 Lot.HOYU241405.8 純度 97.4% GLP (資料 5-11)		刺激性なし		
皮膚感作性 (Buchler 法) モルモット 農薬原体 Lot.HOYU241405.8 純度 97.4% GLP (資料 5-12)		陰性		
短期毒性				
試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重/ 日)	LOAEL (mg/kg 体重/ 日)	所見
90 日間 反復経口 投与毒性 ラット 農薬原体 Lot. 07C017 純度 98.2% GLP (資料 5-13)	雌雄:0、250、750、2250 ppm  雄：0、15.0、44.2、131 雌：0、17.5、51.8、160	雄：- 雌：-	雄：15.0 雌：17.5	2250 ppm 雄：摂餌量減少(投与 1 週以降)、T. Chol 及び TP 増加、クロール低下、肝比 重量増加 雌：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 雄：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 雌：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 雄：体重増加抑制(投与 1 週以降) 雌：体重増加抑制及び摂餌量減少(投与 1 週以降)

6 カ月間 反復経口 投与毒性 ラット 農薬原体 Lot. B-3015 純度 >98.0% (資料 5-14)	雌雄：0、30、100、300、 1000 ppm  雄：0、2.5、8.5、25.4、 83.8 雌：0、2.8、8.6、26.7、90.2	雄：2.5 雌：2.8	雄：8.5 雌：8.6	1000 ppm 雌雄：立毛(投与 2 週以降) 100 ppm 以上 雄：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 雌：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	
90 日間 反復経口 投与毒性 マウス 農薬原体 Lot. B-3015 純度 >98.0% (資料 5-15)	雌雄：0、30、100、 300、3000 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：50.0 雌：500	3000 ppm 雄：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 雌：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 雄：精巢絶対及び比重量増加	
28 日間 反復経口 投与毒性 イヌ 農薬原体 Lot. SX 1381 純度 96.6% GLP (資料 5-16)	雌雄：0、1、4、16、64	雄：16 雌：1	雄：64 雌：4	64 mg/kg 体重 雄：体重増加抑制(投与 1 週)、嘔吐(投 与 2 週) 雌：唾液過多(投与 3～4 週) 16 mg/kg 体重以上 雌：嘔吐(16 mg/kg 体重投与群のみ)(投 与 1～2 週) 4 mg/kg 体重以上 雌：唾液過多(4 及び 64 mg/kg 体重投与 群)(投与 2～3 週)	
1 年間 反復経口 投与毒性 イヌ 農薬原体 Lot. SX-1381 純度 96.3% GLP (資料 5-17)	雌雄：0、1、8、64	雌雄：1	雌雄：8	64 mg/kg 体重 雄：体重増加抑制 雌：TP 及び Alb 減少 8 mg/kg 体重以上 雄：TP 及び Alb 減少 雌：体重増加抑制	
遺伝毒性 <sup>1</sup>					
試験	試験系		試験濃度		結果
復 帰 突 然 変 異 (Ames) 農薬原体 Lot.記載なし 純度 >95.5% (資料5-18)	Salmonella typhimurium (TA1535、TA1536、TA1537、TA1538 株) Escherichia coli (WP2 hcr +、WP2 hcr - 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

<sup>1</sup> 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、マウスリンフォーマ TK 試験及び *in vivo* 小核試験で陽性が示されたが、*in vivo* UDS 試験及び優性致死試験で陰性であったこと、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、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。

復帰突然変異 (Ames) 農薬原体 Lot.記載なし 純度 94.7% (資料 5-19)	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA1535、TA1537、TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2 hcr + 株)	10～5000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
	<i>S. typhimurium</i> (TA100 株)	10～20000 µg/プレート(+/-S9)	弱陽性
復帰突然変異 (Ames) 農薬原体 Lot.記載なし 純度 >98% (資料 5-20)	<i>S. typhimurium</i> (TA1535、TA1536、TA1537、TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2 hcr +、WP2 hcr - 株)	100、1000 µg/プレート	陰性
復帰突然変異 (Ames) 農薬原体 Lot. 11D011 純度 98.6% GLP (資料 5-21)	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 uvrA 株)	①プレート法 5～5000 µg/プレート(+/-S9) ②プレインキュベーション法 50～5000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
染色体異常 GLP 農薬原体 Lot. Z-5005 純度 96.0% (資料 5-22)	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 GLP 農薬原体 Lot. Z-5005 純度 96.0% (資料 5-23)	ヒト末梢血リンパ球	①5～20 µg/mL(-S9) ②10～40 µg/mL(+S9)	陰性
染色体異常(マウスリンフォーマ TK) 農薬原体 Lot. Y2018 純度 97.2% GLP (資料 5-24)	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
DNA 修復 農薬原体 Lot.記載なし 純度 >95.5% (資料 5-18)	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株)	原液、5%溶液(原体及び精製品)	陰性
DNA 修復 農薬原体 Lot.記載なし 純度 94.7% (資料 5-19)	<i>B. subtilis</i> (H17、M45 株)	1%～100%	陰性
DNA 修復 農薬原体 Lot.記載なし 純度 >98% (資料 5-20)	<i>B. subtilis</i> (H17、M45 株)	10～10000 µg/ディスク	陰性



小核 GLP 農薬原体 Lot. Z-5005 純度 96.0% (資料 5-25)	BDF1 マウス(骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	①単回経口投与 雄：270、540、1080 mg/kg 体重 雌：405、810、1620 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
優先致死 農薬原体 Lot. P7030 純度 93.7% (資料 5-26)	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
不定期 DNA 合成 農薬原体 Lot. Y2018 純度 97.8% GLP (資料 5-27)	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
不定期 DNA 合成 農薬原体 Lot. Y2018 純度 97.8% GLP (資料 5-28)	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
長期毒性及び発がん性					
試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重/日)	LOAEL (mg/kg 体重/日)	所見	
2 年間 反復経口 投与毒性/ 発がん性 併合 ラット 農薬原体 Lot. U0048 純度 95.3% GLP (資料 5-29)	雌雄：0、20、50、100、500 ppm  雄：0、0.9、4.3、22 雌：0、1.0、5.4、26	雄：0.9 雌：1.0	雄：4.3 雌：5.4	500 ppm 雌雄：甲状腺絶対及び比重量増加 100 ppm 以上 雄：体重増加抑制(投与 1～13 週累 積)、BUN 増加、尿量減少 雌：体重増加抑制(投与 1～13 週累 積)、Hb 減少、BUN 増加、尿量 減少  発がん性は認められなかった	

2年間 発がん性 マウス 農薬原体 Lot. P7030 純度 93.7% GLP (資料 5-30)	雌雄：0、25、100、400、 1600 ppm  雄：0、2、10、40、166 雌：0、3、11、42、191	雄：2 雌：3	雄：10 雌：11	1600 ppm 雄：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 雌：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 雄：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 雌：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  発がん性は認められなかった。
生殖・発生毒性				
試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重/日)	LOAEL (mg/kg 体重/日)	所見
二世代 繁殖毒性 ラット 農薬原体 Lot. L-6006 純度 96.7% GLP (資料 5-31) (資料 5-32)	雌雄：0、2、20、100	親動物 P 雄：2 F <sub>1</sub> 雄：2 P 雌：2 F <sub>1</sub> 雌：20  児動物 P 雌雄：20 F <sub>1</sub> 雌雄：20	親動物： P 雄：20 F <sub>1</sub> 雄：20 P 雌：20 F <sub>1</sub> 雌：100  児動物： 雌雄：100	親動物 100 mg/kg 体重 P 雄：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 F <sub>1</sub> 雄：体重増加抑制、肝絶対重量増 加、腎比重量増加、腎尿管上 皮球状円柱 P 雌：小葉中心性肝細胞肥大 F <sub>1</sub> 雌：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 体重以上 P 雄：肝絶対及び比重量増加、小葉 中心性肝細胞肥大 F <sub>1</sub> 雄：肝比重量増加、小葉中心性肝 細胞肥大、腎尿管上皮再生 及び変性、硝子滴 P 雌：肝絶対及び比重量増加  児動物 100 mg/kg 体重 P 雌雄：体重増加抑制 F <sub>1</sub> 雌雄：開眼遅延  繁殖能に対する影響は認められなかった。

一世代 繁殖毒性 ラット 農薬原体 Lot. 20TK056 純度 98.9% GLP (資料 5-33)	親動物 雌雄：0、100 児動物 雌雄：0、20、100	親動物 雄：100 雌：－ 児動物 雌雄：－	親動物 雄：－ 雌：100 児動物 雌雄：20	親動物 100 mg/kg 体重 雄：毒性所見なし 雌：体重増加抑制 児動物 20 mg/kg 体重以上 雌雄：体重増加抑制  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。
発生毒性 ラット 農薬原体 Lot. SX-1281 純度 97% GLP (資料 5-34)	0、5、25、150 (妊娠 6～19 日投与)	母動物：25 胎児：25	母動物：150 胎児：150	150 mg/kg 体重/日 母動物：体重増加抑制（妊娠 6～20 日） 胎児：低体重、胸骨分節の変異（不完全骨化、未骨化等）の増加  催奇形性は認められなかった。
発生毒性 ウサギ 農薬原体 Lot. Z-5005 純度 96.0% GLP (資料 5-35)	0、20、100、200 (妊娠 6～18 日投与)	母動物：100 胎児：200	母動物：200 胎児：－	200 mg/kg 体重/日 母動物：肝臓の絶対及び比重量増加  催奇形性は認められなかった。
神経毒性				
試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重/日)	LOAEL (mg/kg 体重/日)	所見
急性神経毒性 ラット 農薬原体 Lot. ① VDL-112-15a, SR#11351 純度 96.9% Lot. ② VDL-112-20c, SR#10203 純度 96.9% GLP (資料 5-36)	雌雄：0、100、500、1000	雌雄：100	雌：500	死亡例あり（雌 1000 mg/kg 体重）  1000 mg/kg 体重 雌：鼻及び口周辺の赤色沈着物、感覚反応の低下、自発運動量の低下 500 mg/kg 体重以上 雄：歩行異常、体温低下、 雌：歩行異常、体温低下、眼球突出  500 mg/kg 体重以上で神経毒性が認められた。
急性遅発性神経毒性 ニワトリ 農薬原体 Lot. P-7030 純度 93.7% (資料 5-37)	雌：0、400、800、1600	400	800	死亡例あり（1600 mg/kg 体重）  800 mg/kg 体重以上 体重減少、摂餌量減少、糞色の異常、嗜眠、全身衰弱  遅発性神経毒性は認められなかった。

90日間 反復経口 投与神経毒性 ラット 農薬原体 Lot. ① VDL-112-20e, SR#10203 純度 96.9% Lot. ② VDL-112-25d, SR#V10206 純度 97.5% GLP (資料 5-38)		雌雄：0、2、20、100	雌雄：2	雌雄：20	死亡例なし  100 mg/kg 体重 雄：体重増加抑制、腎臓の絶対及び比重量増加 雌：肝臓及び腎臓の絶対及び比重量増加  20 mg/kg 体重以上 雄：口周辺の黄褐色又は赤色物質の沈着、肝臓の絶対及び比重量増加 雌：口周辺の黄褐色又は赤色物質の沈着、体重増加抑制  神経毒性は認められなかった。
生体機能への影響 農薬原体、Lot. Z-5005、純度 96.0%、(資料 5-39)					
試験		投与量 (mg/kg 体重/日) (投与経路)	NOAEL (mg/kg 体重/日)	LOAEL (mg/kg 体重/日)	所見
中枢神経系	一般症状 (Irwin 法) マウス	雄：0、150、300、600 (経口)	雄：150	雄：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 マウス	雄：0、150、300、600 (経口)	雄：150	雄：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) モルモット	雄：0、 $10^{-7}$ ～ $3 \times 10^{-4}$ g/mL ( <i>in vitro</i> )	雄： $1 \times 10^{-7}$ g/mL	雄： $3 \times 10^{-7}$ 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) モルモット	雄：0、 $10^{-6}$ 、 $10^{-5}$ 、 $10^{-4}$ g/mL ( <i>in vitro</i> )	雄： $1 \times 10^{-6}$ g/mL	雄： $1 \times 10^{-5}$ 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) ラット	雌：0、 $10^{-7}$ ～ $3 \times 10^{-4}$ g/mL ( <i>in vitro</i> )	雌： $1 \times 10^{-6}$ g/mL	雌： $1 \times 10^{-5}$ 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) ラット	雌：0、 $10^{-7}$ 、 $10^{-6}$ 、 $10^{-5}$ g/mL ( <i>in vitro</i> )	雌： $1 \times 10^{-7}$ g/mL	雌： $1 \times 10^{-6}$ 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) ウサギ	雄：0、0.5、5、50 (静注)	雄：0.5	雄：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) ウサギ	雄：0、0.5 (静注)	雄：0.5	雄：—	検体投与の影響は認められなかった。
肝機能(BSP排泄機能) ラット		雄：0、150、300、600 (経口)	雄：300	雄：600	有意なBSP排泄抑制がみられた。

その他（メカニズム等）																																																			
試験		概要																																																	
し好性試験 ラット 農薬原体 Lot. V-8012 純度 94.4% (資料 5-40)		<p>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。</p> <p>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。</p>																																																	
肝臓中のグルタチオン枯渇試験 ラット 農薬原体 Lot. 07C017 純度 98.2% GLP (資料 5-41)		<p>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。</p> <p>ラット肝サイトゾル中の非タンパクチオール濃度は下表に示されている。</p> <p>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。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">検体</th><th colspan="4">チオベンカルブ</th><th>マレイン酸ジエチル</th></tr> <tr> <th colspan="2">投与量</th><th>0 mg/kg 体重</th><th>125 mg/kg 体重</th><th>250 mg/kg 体重</th><th>500 mg/kg 体重</th><th>600 mg/kg 体重</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="5">採取時間<sup>a</sup></td><td>30 分</td><td>2.92</td><td>2.76 [95]</td><td>3.00 [103]</td><td>2.49 [85]</td><td>2.18 [75]</td></tr> <tr> <td>1 時間</td><td>3.38</td><td>2.70 [80]</td><td>2.54 [75]</td><td>2.42 [71]</td><td>2.06 [61<sup>+</sup>]</td></tr> <tr> <td>2 時間</td><td>2.89</td><td>2.18 [75]</td><td>2.42 [84]</td><td>2.11 [73<sup>*</sup>]</td><td>1.80 [62<sup>++</sup>]</td></tr> <tr> <td>6 時間</td><td>2.14</td><td>1.60 [75]</td><td>1.21 [56<sup>**</sup>]</td><td>0.84 [39<sup>**</sup>]</td><td>0.88 [41<sup>++</sup>]</td></tr> <tr> <td>24 時間</td><td>3.61</td><td>1.86 [52<sup>**</sup>]</td><td>1.27 [35<sup>**</sup>]</td><td>1.25 [35<sup>**</sup>]</td><td>1.72 [48<sup>++</sup>]</td></tr> </tbody> </table> <p>表中の値の単位は <math>\mu\text{mol/g}</math>、下段の[ ]中の値は対照群を 100 とした場合の値</p> <p>* : <math>p &lt; 0.05</math>、** : <math>p &lt; 0.01</math> (William's test)、+ : <math>p &lt; 0.05</math>、++ : <math>p &lt; 0.01</math> (Student's t test)</p> <p>a : 投与後時間</p>					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 <sup>a</sup>	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 <sup>+</sup> ]	2 時間	2.89	2.18 [75]	2.42 [84]	2.11 [73 <sup>*</sup> ]	1.80 [62 <sup>++</sup> ]	6 時間	2.14	1.60 [75]	1.21 [56 <sup>**</sup> ]	0.84 [39 <sup>**</sup> ]	0.88 [41 <sup>++</sup> ]	24 時間	3.61	1.86 [52 <sup>**</sup> ]	1.27 [35 <sup>**</sup> ]	1.25 [35 <sup>**</sup> ]	1.72 [48 <sup>++</sup> ]
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 <sup>a</sup>	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 <sup>+</sup> ]																																													
	2 時間	2.89	2.18 [75]	2.42 [84]	2.11 [73 <sup>*</sup> ]	1.80 [62 <sup>++</sup> ]																																													
	6 時間	2.14	1.60 [75]	1.21 [56 <sup>**</sup> ]	0.84 [39 <sup>**</sup> ]	0.88 [41 <sup>++</sup> ]																																													
	24 時間	3.61	1.86 [52 <sup>**</sup> ]	1.27 [35 <sup>**</sup> ]	1.25 [35 <sup>**</sup> ]	1.72 [48 <sup>++</sup> ]																																													

肝臓中の  
グルタチオン枯渇試験  
マウス  
農薬原体  
Lot. 07C017  
純度 98.2%  
GLP  
(資料 5-42)

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 1080 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下表に示されている。

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。

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	1080 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 <sup>++</sup> ]
	1 時間	3.56	2.41 [68]	2.67 [75]	1.67 [47**]	0.45 [13 <sup>++</sup> ]
	2 時間	3.50	2.22 [63**]	1.88 [54**]	1.28 [36**]	0.98 [28 <sup>++</sup> ]
	6 時間	2.07	2.74 [132]	2.32 [112]	1.86 [90]	1.35 [65 <sup>+</sup> ]
	24 時間	4.01	3.38 [84]	3.14 [78]	2.75 [69*]	2.80 [70 <sup>+</sup> ]

表中の値の単位は μmol/g、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

チオベンカルブは、食品安全委員会において評価（資料 9-43）がなされており、ラットを用いた 2 年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験の無毒性量（NOAEL）0.9 mg/kg 体重/日を安全係数 100 で除した 0.009 mg/kg 体重/日が許容一日摂取量（ADI）と設定されている。

また、ラットを用いた急性神経毒性試験の NOAEL 100 mg/kg 体重を安全係数 100 で除した 1 mg/kg 体重が急性参照用量（ARfD）と設定されている。

食品安全委員会による評価

(URL : <https://www.fsc.go.jp/fsciis/attachedFile/download?retrievalId=kya20220928171&fileId=210>)

## 6. 不純物の毒性

農薬の製造に用いられるチオベンカルブの農薬原体中に含有されている不純物には、考慮すべき毒性を有する不純物は認められなかった。

## 7. 農薬原体の同等性

農薬の製造に用いられるチオベンカルブの農薬原体と毒性試験に用いられた農薬原体は、その組成及び毒性を比較した結果、同等であった。

## 評価資料

資料 番号	報告年	表題、出典（試験施設以外の場合） 試験施設、報告書番号 GLP 適合状況（必要な場合）、公表の有無	提出者
	2024	農薬原体の組成に係る審査報告書 チオベンカルブ（ベンチオカーブ） 農林水産省消費・安全局農産安全管理課、独立行政法人農林水産消費安全技術センター 未公表	—
2-1	2021	農薬原体中の成分の種類及びその含有濃度 クミアイ化学工業株式会社 未公表	クミアイ 化学工業㈱
3-1	2000	ベンチオカーブ（純品）の蒸気圧測定（気体流動法） 財団法人化学物質評価研究機構、81968 GLP、未公表	クミアイ 化学工業㈱
3-2	2008	Thiobencarb Freezing Temperature and Boiling Temperature Huntingdon Life Science Eye Research Centre、KCI0343 GLP、未公表	クミアイ 化学工業㈱
3-3	2000	ベンチオカーブ（PAI）の物理化学性の測定 熱安定性 株式会社ケイ・アイ研究所、2000-017 GLP、未公表	クミアイ 化学工業㈱
3-4	2000	ベンチオカーブ（PAI）の物理化学性の測定 水への溶解性 株式会社ケイ・アイ研究所、2000-013 GLP、未公表	クミアイ 化学工業㈱
3-5	2000	ベンチオカーブ（PAI）のプラスコ法による有機溶媒への溶解度測定 財団法人化学物質評価研究機構、81711 GLP、未公表	クミアイ 化学工業㈱
3-6	2000	ベンチオカーブ（PAI）の物理化学性の測定 水中における解離定数 株式会社ケイ・アイ研究所、2000-016 GLP、未公表	クミアイ 化学工業㈱
3-7	2000	ベンチオカーブ（PAI）の物理化学性の測定 分配係数（n-オクタノール/水） 株式会社ケイ・アイ研究所、2000-014 GLP、未公表	クミアイ 化学工業㈱
3-8	2000	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 株式会社ケイ・アイ研究所、2000-015 GLP、未公表	クミアイ 化学工業㈱
3-9	1990	Hydrolysis of [Phenyl-U- <sup>14</sup> C]-Thiobencarb in Water Chevron Chemical Company、MEF-0149 GLP、未公表	クミアイ 化学工業㈱
3-10	2006	ベンチオカーブの水中光分解運命試験 クミアイ化学工業株式会社生物科学研究所、K2006-01-R GLP、未公表	クミアイ 化学工業㈱
3-11	1988	Photodegradation of [Phenyl-U- <sup>14</sup> C] Thiobencarb in Water Chevron Chemical Company、MEF-0091 GLP、未公表	クミアイ 化学工業㈱
3-12	2000	ベンチオカーブ（PAI）の物理化学性の測定 Mass スペクトル、NMR スペクトル、IR 吸収スペクトルおよび紫外・可視吸収スペクトル 株式会社ケイ・アイ研究所、2000-011 GLP、未公表	クミアイ 化学工業㈱

4-1	2021	ANALYSIS OF COMPOSITION OF THIOBENCARB クミアイ化学工業株式会社化学研究所プロセス化学研究センター、GS-2-418 GLP、未公表	クミアイ 化学工業㈱
5-1	1992	Rat Metabolism Study of [Phenyl-U-14C]-Thiobencarb GLP、未公表	クミアイ 化学工業㈱
5-2	2003	THIOBENCARB: PHARMACOKINETICS IN THE RAT GLP、未公表	クミアイ 化学工業㈱
5-3	1972	マウスにおける Benthicarb（4-Chlorobenzyl N,N-diethylthiocarbamate）の代謝 未公表	クミアイ 化学工業㈱
5-4	1974	4-Chlorobenzyl Methyl Sulfoxide 及び Sulfone：マウス中の Benthicarb の代謝物 未公表	クミアイ 化学工業㈱
5-5	1973	ベンチオカーブ（サターン®）の急性毒性試験 未公表	クミアイ 化学工業㈱
5-6	1985	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、未公表	クミアイ 化学工業㈱
5-7	2000	Thiobencarb Technical: Acute Dermal Toxicity Study in Rats GLP、未公表	クミアイ 化学工業㈱
5-8	1976	S-959: THE ACUTE INHALATION TOXICITY OF BOLERO TECHNICAL VAPOR 未公表	クミアイ 化学工業㈱
5-9	1999	THIOBENCARB TECHNICAL: AN ACUTE (4-HOUR) INHALATION TOXICITY STUDY IN THE RAT VIA NOSE-ONLY EXPOSURE GLP、未公表	クミアイ 化学工業㈱
5-10	1999	THIOBENCARB TECHNICAL: ACUTE DERMAL IRRITATION STUDY IN RABBITS GLP、未公表	クミアイ 化学工業㈱
5-11	1999	THIOBENCARB TECHNICAL: ACUTE EYE IRRITATION STUDY IN RABBITS GLP、未公表	クミアイ 化学工業㈱
5-12	1999	THIOBENCARB TECHNICAL: SKIN SENSITIZATION STUDY IN GUINEA PIGS (Buehler Method) GLP、未公表	クミアイ 化学工業㈱
5-13	2008	THIOBENCARB TOXICITY STUDY BY DIETARY ADMINISTRATION TO CD RATS FOR 13 WEEKS FOLLOWED BY A 4 WEEK RECOVERY PERIOD GLP、未公表	クミアイ 化学工業㈱
5-14	1972	ベンチオカーブのラットによる6ヶ月亜急性毒性試験 未公表	クミアイ 化学工業㈱
5-15	1972	ベンチオカーブのマウスによる3ヶ月亜急性毒性試験 未公表	クミアイ 化学工業㈱
5-16	1984	Four-week Pilot Oral Toxicity Study in Dogs GLP、未公表	クミアイ 化学工業㈱



5-17	1985	One Year Subchronic Oral Toxicity Study With Thiobencarb Technical in Dogs GLP、未公表	クミアイ 化学工業㈱
5-18	1974	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 未公表	クミアイ 化学工業㈱
5-19	1978	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 未公表	クミアイ 化学工業㈱
5-20	1975	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 未公表	クミアイ 化学工業㈱
5-21	2011	Thiobencarb Technical Bacterial Reverse Mutation Test GLP、未公表	クミアイ 化学工業㈱
5-22	1985	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、未公表	クミアイ 化学工業㈱
5-23	1985	IN VITRO ASSESSMENT OF THE CLASTOGENIC ACTIVITY OF BENTHIOCARB IN CULTURED HUMAN PERIPHERAL LYMPHOCYTES GLP、未公表	クミアイ 化学工業㈱
5-24	2003	THIOBENCARB MAMMALIAN CELL MUTATION ASSAY GLP、未公表	クミアイ 化学工業㈱
5-25	1985	ベンチオカーブ原体のマウスを用いた小核試験 GLP、未公表	クミアイ 化学工業㈱
5-26	1978	BOLERO® (THIOBENCARB): DOMINANT LETHAL STUDY IN MICE AFTER ACUTE AND SUBACUTE ORAL ADMINISTRATION 未公表	クミアイ 化学工業㈱
5-27	2004	THIOBENCARB IN VIVO DNA REPAIR (UDS) TEST USING RAT HEPATOCYTES , AMENDED FINAL REPORT GLP、未公表	クミアイ 化学工業㈱
5-28	2004	THIOBENCARB IN VIVO DNA REPAIR (UDS) TEST USING RAT HEPATOCYTES , AMENDED FINAL REPORT GLP、未公表	クミアイ 化学工業㈱
5-29	1984	TECHNICAL BOLERO® : COMBINED ONCOGENICITY AND TOXICITY STUDY IN DIETARY ADMINISTRATION TO THE RAT AMENDED FINAL REPORT GLP、未公表	クミアイ 化学工業㈱
5-30	1982	TECHNICAL BOLERO®: POTENTIAL ONCOGENICITY IN DIETARY ADMINISTRATION TO MICE GLP、未公表	クミアイ 化学工業㈱
5-31	1987	Reproduction study by oral forced administration of thiobencarb in rats GLP、未公表	クミアイ 化学工業㈱
5-32	1988	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-Main Experiment 未公表	クミアイ 化学工業㈱

5-33	2021	Thiobencarb : A Supplemental Reproduction Study in the Sprague Dawley Rat by Oral Gavage Administration GLP、未公表	クミアイ 化学工業㈱
5-34	1982	TERATOLOGY STUDY IN RATS WITH BOLERO® TECHNICAL GLP、未公表	クミアイ 化学工業㈱
5-35	1985	ベンチオカーブのウサギにおける催奇形性試験 GLP、未公表	クミアイ 化学工業㈱
5-36	1993	An Acute Neurotoxicity Study of BOLERO® Technical in Rats GLP、未公表	クミアイ 化学工業㈱
5-37	1978	BOLERO: EXAMINATION FOR POTENTIAL TO CAUSE DELAYED NEUROTOXICITY IN HENS 未公表	クミアイ 化学工業㈱
5-38	1993	A Subchronic (13-Week) Neurotoxicity Study of BOLERO® Technical in Rats GLP、未公表	クミアイ 化学工業㈱
5-39	1985	ベンチオカーブの一般薬理試験 未公表	クミアイ 化学工業㈱
5-40	1980	BOLERO® : PALATABILITY STUDY BY PAIRED FEEDING IN THE RAT 未公表	クミアイ 化学工業㈱
5-41	2009	Thiobencarb : Single Dose Study to Assess the Potential for Glutathione Depletion in Livers of Male CD Rats GLP、未公表	クミアイ 化学工業㈱
5-42	2009	Thiobencarb : Single Dose Study to Assess the Potential for Glutathione Depletion in Livers of Male CD-1 Mice GLP、未公表	クミアイ 化学工業㈱
5-43	2023	農薬評価書 チオベンカルブ 食品安全委員会 公表	—