平成 23 年度報告
毒物劇物指定のための有害性情報の収集・評価

物質名：チウラム

CAS No.：137-26-8

国立医薬品食品衛生研究所
安全情報部

平成 24 年 3 月

要　約

チウラムの急性毒性値（LD_{50}/LC_{50} 値）はラット経口で>1000 mg/kg（GHS 区分 4 または 5)、ラットおよびウサギ経皮で≧2000 mg/kg（GHS 区分 5)、ラット吸入（粉塵）で 1.75 mg/L/4H（GHS 区分 4）であった。チウラム の急性毒性値は、いずれの投与経路においても毒物あるいは劇物に該当しない。また、チウラムは皮膚および眼刺激性物質であるが、劇物指定される GHS 区分 1（腐食性あるいは不可逆的な重篤な損傷）には該当しない。以上より、チウラムを毒物あるいは劇物に指定する必然性はなく、新たな試験の実施の必要性も認められない。本判断は、既存規制分類（国連危険物輸送および EU CLP）とも合致している。

1.　目的

本報告書の目的は、チウラムについて、毒物劇物指定に必要な動物を用いた急性毒性試験データ（特に LD_{50} 値や LC_{50} 値）ならびに刺激性試験データ（皮膚及び眼）を提供することにある。

2.　調査方法

文献調査により当該物質の物理化学的特性、急性毒性値及び刺激性に関する資料、ならびに外国における規制分類情報を収集し、これらの資料により毒物劇物への指定の可能性を考察した。

文献調査は、以下のインターネットで提供されるデータベースあるいは成書を対象に行った。情報の検索には、混乱や誤謬を避けるために原則として CAS No.を用いて物質を特定した。また、得られた LD_{50}/LC_{50} 値情報については、必要に応じ原著論文を収集し、信頼性や妥当性を確認した。

情報の有無も含め、以下に示す国内外の情報源を含む約 30 の情報源を調査した。なお、以下の情報源は、各項との重複を避けるため、一方にしか記載していない。

2.1.　物理化学的特性に関する情報収集

- Chemical Database (CD) : アクロン大学化学部が提供する物性を含む MSDS 様情報 [http://ull.chemistry.uakron.edu/erd/]
- International Chemical Safety Cards (ICSC) : IPCS（国際化学物質安全計画）が作成する化学物質の危険有害性, 毒性を含む総合簡易情報 [日本語版 : http://www.nihs.go.jp/ICSC/、国際英語版 :

http://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.home]

- Fire Protection Guide to Hazardous Materials (NFPA, 13th ed., 2002)：NFPA（米国防火協会）による防火指針で、物理化学的危険性に関するデータを収載
- CRC Handbook of Chemistry and Physics (CRC, 85th, 2004)：CRC 出版による物理化学的性状に関するハンドブック
- Merck Index (Merck, 14th ed., 2006)：Merck and Company, Inc.による化学物質事典
- ChemID：US NLM（米国国立医学図書館）の総合データベース TOXNET の中にあるデータベースの 1 つで、物理化学的情報および急性毒性情報を収載 [http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/chemidlite.jsp]
- GESTIS：ドイツ IFA（労働災害保険協会の労働安全衛生研究所）による有害化学物質に関するデータベースで、物理化学的特性等に関する情報を収載 [http://www.dguv.de/ifa/en/gestis/stoffdb/index.jsp]

2.2. 急性毒性及び刺激性に関する情報収集

- Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS)：US NIOSH (米国国立労働安全衛生研究所)（現在は MDL Information Systems, Inc.が担当）による商業的に重要な物質の基本的毒性情報データベース [http://www.rightanswerknowledge.com/loginRA.asp、RightAnswer.com, Inc 社などから有料で提供]
- Hazardous Substance Data Bank (HSDB)：NLM TOXNET の有害物質データベース[http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB]。RightAnswer.com, Inc 社からも有料で提供[RightAnswer、 http://www.rightanswerknowledge.com/loginRA.asp]
- International Uniform Chemical Information Database (IUCLID)：ECB（欧州化学品庁）の化学物質データベース [http://esis.jrc.ec.europa.eu/]
- Patty's Toxicology (Patty, 5th edition, 2001)：Wiley-Interscience 社による産業衛生化学物質の物性ならびに毒性情報を記載した成書
- 既存化学物質毒性データベース（JECDB）：OECD における既存高生産量化学物質の安全性点検として本邦にて GLP で実施した毒性試験報告書のデータベース [http://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/jsp/SearchPage.jsp]
- SAX's Dangerous Properties of Industrial Materials (SAX, 11th edition, 2004)：Wiley-Interscience 社による産業化学物質に関する急性毒性情報書籍

さらに、国際機関あるいは各国政府機関で評価された物質か否かについて以下により確認し、評価物質の場合には利用した：

- Environmental Health Criteria (EHC)：IPCS による化学物質等の総合評価文書

[http://www.inchem.org/pages/ehc.html]

- Concise International Chemical Assessment Documents (CICAD)：IPCS による EHC の簡略版となる化学物質等の総合評価文書
  [http://www.who.int/ipcs/publications/cicad/pdf/en/]
  EU Risk Assessment Report (EURAR) ：EU による化学物質のリスク評価書
  [http://esis.jrc.ec.europa.eu/]
- Screening Information Data Set (SIDS)：OECD の化学物質初期評価報告書
  [http://www.chem.unep.ch/irptc/sids/OECDSIDS/sidspub.html]
- ATSDR Toxicological Profile (ATSDR)：US ATSDR（毒性物質疾病登録局）による化学物質の毒性評価文書[http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/index.asp]
- ACGIH Documentation of the threshold limit values for chemical substances (ACGIH , 7th edition, 2001)：ACGIH（米国産業衛生専門家会議）によるヒト健康影響評価文書
- MAK Collection for Occupational Health and Safety (MAK)：ドイツ DFG（学術振興会）による化学物質の産業衛生に関する評価文書書籍
  [http://onlinelibrary.wiley.com/book/10.1002/3527600418/topics]

また、必要に応じ最新情報あるいは引用原著論文を検索するために、以下を利用した：

- TOXLINE：US NLM の毒性関連文書検索システム（行政文書を含む）
  [http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?TOXLINE]
- PubMed：US NLM の文献検索システム
  [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez]
- Google Scholar (Google-S)：Google 社による文献検索サイト
  [http://scholar.google.com/]
- Google：Google 社によるネット情報検索サイト
  [http://www.google.co.jp/]

2.3. 規制分類等に関する情報収集

- ESIS (European chemical Substances Information System)：ECB の化学物質情報提供システム（EU CLP[分類・表示・包装]分類等）[http://esis.jrc.ec.europa.eu/]
- Recommendation on the Transport of Dangerous Goods, Model Regulations (TDG、16th ed., 2009; 17th ed., 2011)：国連による危険物輸送に関する分類
  [http://www.unece.org/trans/danger/publi/unrec/rev16/16files_e.htm]
  [http://www.unece.org/trans/danger/publi/unrec/rev17/17files_e.html]

3. 結果

上記調査方法にあげた情報源の中で、本物質の安全性に関する国際的評価文書としてSIDS、EHC、ACGIH およびMAK が認められた。さらに、WHO 国際がん研究機関（IARC）、オランダ保健審議会（HCN）、米国環境保護庁高生産量物質プロジェクト（EPA HPV）、および米国環境保護庁農薬再登録適格調査（EPA RED）の評価書も認められた。また、評価書ではないが、急性毒性情報が記載されたチウラムに関する製品安全データシート（SDS）も認められた。本報告書には、各資料をそれぞれ添付した。

情報源	収載	情報源	収載
・ CD (資料 1)	：あり	・ ATSDR	：なし
・ ICSC (資料 2)	：あり	・ CICAD	：なし
・ NFPA	：なし	・ EURAR	：なし
・ CRC (資料 3)	：あり	・ SIDS (資料 11)	：あり
・ Merck (資料 4)	：あり	・ EHC (資料 12)	：あり
・ ChemID (資料 5)	：あり	・ ACGIH (資料 13)	：あり
・ GESTIS (資料 6)	：あり	・ MAK (資料 14)	：あり
・ RTECS (資料 7)	：あり	・ IARC (資料 15)	：あり
・ HSDB (資料 8)	：あり	・ HCN (資料 16)	：あり
・ IUCLID (資料 9)	：あり	・ JECDB	：なし
・ SAX (資料 10)	：あり	・ EPA HPV (資料 17)	：あり
・ Patty	：なし	・ EPA RED (資料 18)	：あり
		・ SDS (資料 19)	：あり
・ TDG (資料 20)	：あり	・ ESIS (資料 21)	：あり

3.1. 物理化学的特性（資料 2-8, 11, 13, 15）

3.1.1. 物質名

和名：チウラム、チラム、テトラメチルチウラムジスフィルド、
ビス（ジメチルチオカルバモイル）ジスルファイド

英名：Thiuram, Thiram, Tetramethylthiuram disulfide,
Bis (dimethylthiocarbamoyl) disulfide

3.1.2. 物質登録番号

CAS：137-26-8

RTECS：JO1400000

UN TDG：3077

ICSC：0757

EC (Annex I Index)：205-286-2 (006-005-00-4)

3.1.3. 物性

分子式：$C_6H_{12}N_2S_4$ / $(CH_3)_2N\text{-}CS\text{-}S\text{-}S\text{-}CS\text{-}N(CH_3)_2$

分子量：240.4

構造式：図 1

外観：無色の結晶

密度：1.3 g/cm^3 (20℃)

沸点：129℃ (2.6 kPa)

融点：156℃

引火点：89℃ (c.c.)

蒸気圧：1.72×10^{-5} mmHg (= 0.0023 Pa) (25℃)

相対蒸気密度（空気＝1）：8.3

水への溶解性：不溶（18 mg/L）

オクタノール/水 分配係数 (Log P)：1.73

その他への溶解性：クロロホルムに可溶

安定性・反応性：強酸化剤、酸、酸化性物質と反応

換算係数：1 mL/m^3 (1 ppm) = 9.8 mg/m^3 (9.8 µg/L) [1 気圧 25℃]

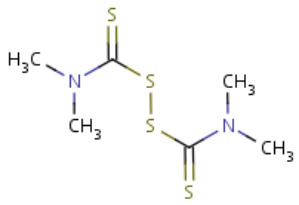

図 1

3.1.4. 用途

農薬（麦類、タバコ、リンゴ、芝生の病害の殺菌剤）。ゴムの加硫促進剤。

3.2. 急性毒性に関する情報（資料 5-19）

ChemID（資料 5）、GESTIS（資料 6）、RTECS（資料 7）、HSDB（資料 8）、IUCLID（資料 9）、SAX（資料 10）、SIDS（資料 11）、EHC（資料 12）、ACGIH（資料 13）、MAK（資料 14）、IARC（資料 15）、HCN（資料 16）、EPA HPV（資料 17）、EPA RED（資料 18）及び SDS（資料 19）に記載された急性毒性情報を以下に示す。

3.2.1. ChemID（資料 5）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	560 mg/kg	1
マウス	経口	1250 mg/kg	2
ラット	経皮	LDLo：5 g/kg (LD_{50}: >5000 mg/kg)	3
ウサギ	経皮	LDLo：1 g/kg (LD_{50}: >1000 mg/kg)	4
ラット	吸入	500 mg/m^3/4H (= 51 ppm/4H)*	5

*: チウタムの蒸気圧が 0.0023 Pa（25℃）であることから、飽和蒸気濃度は 10^6 x 0.0000023 kPa /101 kPa = 0.02 ppm となり、試験濃度の 51 ppm（0.5 µg/L）は粉塵曝露と推察される。

3.2.2. GESTIS（資料 6）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	560 mg/kg	1
ラット	経口	400～4000 mg/kg	6
ラット/ウサギ	経皮	>1000 or >2000 mg/kg	6
ラット	吸入	0.5 mg/L/4H	5
ラット	吸入	>102 mg/m^3/4H	6
ラット	吸入	300～1000 mg/m^3/4H	6
ラット	吸入	>6225 mg/m^3/4H	7

3.2.3. RTECS（資料 7）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	560 mg/kg	1, 8
ラット	経口	1800 mg/kg	8
マウス	経口	1250 mg/kg	2
マウス	経口	1350 mg/kg	8
ラット	吸入	4420 mg/m^3/4H	8
ラット	吸入	500 mg/m^3/4H	8

3.2.4. HSDB（資料 8）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	560 mg/kg	9
マウス	経口	1350 mg/kg	10
ラット	経皮	>2000 mg/kg	11

ラット	吸入	500 mg/m³/4H	9

3.2.5. IUCLID（資料 9）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	約 1800 mg/kg #	12
ラット	経口	560 mg/kg	1
ラット	経口	2600 mg/kg #	12
ラット	経口	1080 mg/kg #	13
ラット	経口	1112 mg/kg (絶食), 1278 mg/kg (非絶食)	14
マウス	経口	1350 mg/kg	15
ラット	経皮	>5000 mg/kg	14,16
ラット	経皮	>2000 mg/kg #a	12
ウサギ	経皮	≧2000 mg/kg #	17
ウサギ	経皮	>7940 mg/kg #	13
ラット	吸入	約 4.42 mg/L/4H #	18
ラット	吸入	0.5 mg/L/4H	5
ラット	吸入	>0.1 mg/L/4H #b	12
ラット	吸入	>2.63 mg/L/4H	19
ラット	吸入	> 6.225 mg/L/4H c	14

#：GLP 試験、a： 死亡例なし

b： 鼻部暴露、死亡例なし、目標濃度（6.34 mg/L)と実測濃度（0.1 mg/L)との乖離あり

c： 達成可能最高粉塵濃度、死亡例なし

3.2.6. SAX（資料 10）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	560 mg/kg	1
マウス	経口	1350 mg/kg	15
ウサギ	経皮	LDLo：1g/kg (LD_{50}: >1000 mg/kg)	4
ラット	吸入	500 mg/m³/4H	5

3.2.7. SIDS（資料 11）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	雄 4000 mg/kg、雌 1900 mg/kg	20
マウス	経口	雄 4000 mg/kg、雌 3800 mg/kg	20

ラット	吸入*	4.42 mg/L/4H	―

*: 経皮と吸入については、信頼性のある知見は認められないとしている。

3.2.8. EHC（資料 12）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	865～1300 mg/kg	21
ラット	経口	780～865 mg/kg	22
マウス	経口	1500～2000 mg/kg	22
ラット	経皮	>2000 mg/kg	23

3.2.9. ACGIH（資料 13）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	620～4000 mg/kg	20,24,25
マウス	経口	2300～4000 mg/kg	20,26
ラット	経皮	>2000 mg/kg	24
ラット	吸入	300～1000 mg/m^3/4H	27

3.2.10. MAK（資料 14）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	400～4000 mg/kg	20,24,25
マウス	経口	1500～4000 mg/kg	20,26
ラット	経皮	>2000 mg/kg [a]	24
ウサギ	経皮	>2000 mg/kg	12
ラット	吸入	3500～11500 mg/m^3/4H	18

a: 2000 mg/kg で 1 例死亡

3.2.11. IARC（資料 15）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	865 mg/kg	25
ラット	経口	375～1000 mg/kg	23
ラット	経口	1400～5400 mg/kg	20
マウス	経口	2300 mg/kg	28
マウス	経口	1400～5400 mg/kg	26

マウス	経口	3300～4500 mg/kg	20
ラット	経皮	>2000 mg/kg	23

3.2.12. HCN（資料 16）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	865 mg/kg	25
ラット	経口	雄 640 mg/kg, 雌 620 mg/kg	24
ラット	経口	雄 4000 mg/kg, 雌 1900 mg/kg	20
マウス	経口	雌 2300 mg/kg	26
マウス	経口	雄 4000 mg/kg, 雌 3800 mg/kg	20
ラット	経皮	>2000 mg/kg	24
ラット	吸入	300～1000 mg/m^3/4H	27
ラット	吸入	>100 mg/m^3/4H	29

3.2.13. EPA HPV（資料 17）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	1080 mg/kg [a]	－
ウサギ	経皮	>7940 mg/kg [b]	－
ウサギ	経皮	≧2000 mg/kg [c]	－
ラット	吸入	4.42 mg/m^3/4H	－
ラット	吸入	>0.1 mg/L/4H [d]	－

a: 1 群片性あたり 5 例、媒体はコーン油、631, 794, 1000, 1260 mg/kg で 10 日間観察

b: 雌 1 例、雄 2 例のウサギ剃毛皮膚に 40%コーン油に懸濁した本物質を 5010 あるいは 7940 mg/kg の用量で 24 時間適用した。死亡は認められなかった。

c: 2000 mg/kg を経皮投与したが、死亡は認められなかった。

d: 死亡例なし

3.2.14. EPA RED（資料 18）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	1800 mg/kg	－
ラット	経皮	>2000 mg/kg	－
ラット	吸入	>0.1 mg/L(/4H)	－

3.2.15. SDS（資料 19）

本製品安全データシートは、チオノックフロアブル（大内新興化学工業株式会社）についてのものであり、同物質とチウラムの有害性情報が記載されている。なお、チオノックフロアブルは、チウラム（40%）と界面活性剤・増粘剤・水（60%）の混合物である。

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	雄 2018 mg/kg、雌 2089 mg/kg	16*
ラット	経皮	雌雄>5000 mg/kg	16*
ラット	吸入	雄 1.75 mg/L/4H, 雌 6.60 mg/L/4H	16*

*: SDS には、農薬登録申請資料と記載されているが、公表されているのは本文献のみである。なお、本 SDS では、各急性毒性の GHS 分類を経口では区分 5、経皮では区分外、吸入では粉塵・ミストとして区分 4 としている。

3.2.15. PubMed

キーワードとして、[CAS No. 137-26-8 & Acute toxicity]による PubMed 検索を行ったが、急性毒性に関する適切な情報は得られなかった。

3.3. 刺激性に関する情報（資料 7, 10, 12-15, 18）

3.3.1. RTECS（資料 7）

ウサギ皮膚を用いた標準ドレイズ試験で、軽度の刺激性を示した（文献 8)。

また、ウサギ眼を用いた標準ドレイズ試験で 100 mg を 24 時間適用した結果、中等度の刺激性を示した（文献 30)。同じく標準ドレイズ試験で 100 mg 適用を適用した結果、軽度の刺激性を示した（文献 8)。

3.3.2. HSDB（資料 8）

粉塵は、ヒトの皮膚、眼および呼吸器粘膜に中等度の刺激性を示した（文献 31)。

3.3.3. IUCLID（資料 9）

ウサギ皮膚に 24 時間適用したところ、中等度の刺激性を示した（文献 32)。ウサギ皮膚刺激性試験（GLP）で軽度の刺激性を示した（文献 13)。

また、ウサギに純度 98.8%のチウラムを適用したところ、刺激性を示したが 15 日以内に回復した（GLP 試験、文献 22)。ウサギに 100 mg を 24 時間適用したところ、中等度の刺激性を示した（文献 30)。ウサギ眼を用いたドレイズ試験（GLP）により、軽度の刺激性を示した（文献 13)。

3.3.4. ACGIH（資料 13）

ウサギ皮膚に中等度の刺激性を示したが、眼には軽度の刺激性しか示さなかった（文献

33)。

3.3.5. HCN（資料 16）

ウサギの皮膚に刺激性を、ウサギの眼に軽度の刺激性を示す（文献 34)。

3.3.6. EPA HPV（資料 17）

ウサギの皮膚に 4 時間適用したところ刺激性を示さなかったが、24 時間適用では、中等度の刺激性を示した。

また、ウサギの眼に刺激性を示した。別の試験では、ウサギの眼に刺激性を示さなかった。

3.3.7. SDS（資料 19）

ウサギの皮膚に対する一次刺激性試験（GLP 対応）において、72 時間の観察期間中に刺激性は認められなかった（文献 16*)。また、ウサギの眼に対する一次刺激性試験（GLP 対応）において、100 mg の適用後 1～2 日に強度の角膜混濁、虹彩の対光反応消失及び著しい壊死、結膜の浮腫及び発赤が認められた。角膜と虹彩の症状はほとんどの例で回復がみられなかった（文献 16*)。なお、本 SDS では、皮膚刺激性は GHS 区分外、眼刺激性 GHS 区分 2B としている。

*: SDS には、農薬登録申請資料と記載されているが、公表されているのは本文献のみである。

3.3.8. PubMed

キーワードとして、[CAS No. 137-26-8 & irritation]による PubMed 検索を行ったが、刺激性に関する適切な情報は得られなかった。

3.4. 規制分類に関する情報（資料 20, 21）

国連危険物分類（資料 20）: 3077(Environmentally hazardous substance, solid, n.o.s.), Class 9.0 (その他の危険物), Packing group III (容器等級 III)

EU CLP/GHS 分類（資料 21）: Xn: R20/22-48/22 (Harmful by inhalation and if swallowed= GHS Acute Tox Cat. 4, Harmful: danger of serious damage to health by prolonged exposure if swallowed= GHS STOT RE2), Xi; R36/38 (Irritating to eyes and skin = GHS Eye Irrit Cat. 2, GHS Skin Irrit Cat. 2) , R43 (May cause sensitisation by skin contact = Skin Sens. Cat. 1) , N;R50-53 (Very toxic to aquatic organism, may cause long-term adverse effects in the aquatic environment = Aquatic Acute cat.1, Aquatic Chronic cat. 1)

4. 代謝および毒性機序

チウラムはある特定の条件下では不安定であり、二硫化炭素、硫化水素、ジメチルアミンなどの毒性物質に分解される。二硫化炭素はシトクローム P-450 モノオキシゲナーゼ系により肝臓において代謝され、硫黄、硫化カルボニルおよび二酸化炭素を生成する。また、アミノ酸との反応によりジチオカルバメートも生成される。硫化カルボニルおよび二酸化炭素は呼吸により、無機硫黄・有機硫黄は尿から排出される。硫化水素は酸化、メチル化、及びメタロプロテアーゼ（活性中心に金属イオンが配位しているタンパク質分解酵素の総称）または二硫化物含有タンパクとの反応の 3 つの経路により代謝される。硫化水素を解毒するための主要な代謝経路は肝臓での酸化である。酸化による硫化物の主な生成物はチオ硫酸塩で、硫酸塩に転換したのちに尿中排出される。メチル化経路も解毒化経路として機能している。メタロプロテナーゼは硫化水素の主要な毒性機構である（資料 19)。なお、チウラムはジチオカルバメート系殺菌剤であり、その作用機序は解糖や TCA サイクルのエネルギー代謝過程で重要な働きをする SH 基を活性触媒として持つ酵素を阻害することにより、抗菌活性を示す。

5. 考察

毒物及び劇物取締法における毒物劇物の判定基準では、「毒物劇物の判定は、動物における知見、ヒトにおける知見、又はその他の知見に基づき、当該物質の物性、化学製品としての特質等をも勘案して行うものとし、その基準は、原則として次のとおりとする」として、いくつかの基準をあげている。動物を用いた急性毒性試験の知見では、「原則として、得られる限り多様な暴露経路の急性毒性情報を評価し、どれか一つの暴露経路でも毒物と判定される場合には毒物に、一つも毒物と判定される暴露経路がなく、どれか一つの暴露経路で劇物と判定される場合には劇物と判定する」とされ、以下の基準が示されている：

(a) 経口	毒物：LD_{50} が 50 mg/kg 以下のもの
	劇物：LD_{50} が 50 mg/kg を越え 300 mg/kg 以下のもの
(b) 経皮	毒物：LD_{50} が 200 mg/kg 以下のもの
	劇物：LD_{50} が 200 mg/kg を越え 1,000 mg/kg 以下のもの
(C) 吸入(ガス)	毒物：LC_{50} が 500 ppm (4hr)以下のもの
	劇物：LC_{50} が 500 ppm (4hr)を越え 2,500 ppm(4hr)以下のもの
吸入(蒸気)	毒物：LC_{50} が 2.0 mg/L (4hr)以下のもの
	劇物：LC_{50} が 2.0 mg/L (4hr)を越え 10 mg/L (4hr)以下のもの
吸入(ﾀﾞｽﾄ、ﾐｽﾄ)	毒物：LC_{50} が 0.5 mg/L (4hr)以下のもの
	劇物：LC_{50} が 0.5 mg/L (4hr)を越え 1.0 mg/L (4hr)以下のもの

また、皮膚腐食性ならびに眼粘膜損傷性については、以下の基準が示されている：

皮膚に対する腐食性	劇物：最高 4 時間までのばく露の後試験動物 3 匹中 1 匹以上に皮膚組織の破壊、すなわち、表皮を貫通して真皮に至るような明らかに認められる壊死を生じる場合
眼等の粘膜に対する重篤な損傷（眼の場合）	劇物:ウサギを用いた Draize 試験において少なくとも 1 匹の動物で角膜、虹彩又は結膜に対する、可逆的であると予測されない作用が認められる、または、通常 21 日間の観察期間中に完全には回復しない作用が認められる。または、試験動物 3 匹中少なくとも 2 匹で、被験物質滴下後 24、48 及び 72 時間における評価の平均スコア計算値が角膜混濁≧3 または虹彩炎＞1.5 で陽性応答が見られる場合。

なお、急性毒性における上記毒劇物の基準と GHS 分類基準（区分 1～5、動物はラットを優先するが、経皮についてはウサギも同等）とは下表の関係となっている：

暴露経路	急性毒性値（LD_{50}, LC_{50}）				
	区分1	区分2	区分3	区分4	区分5
経口 (mg/kg)	5	50	300	2000	5000
経皮 (mg/kg)	50	200	1000	2000	
吸入(4h)：気体 (ppm)	100	500	2500	20000	
吸入(4h)：蒸気 (mg/L)	0.5	2.0	10	20	
吸入(4h)：粉塵･ミスト (mg/L)	0.05	0.5	1.0	5	
	毒物		劇物		

また、刺激性における上記毒劇物の基準と GHS 分類基準（区分 1～2/3）とは下表の関係にあり、GHS 区分 1 と劇物の基準は同じである：

皮膚	区分 1	区分 2	区分 3
	腐食性（不可逆的損傷）	刺激性（可逆的損傷）	軽度刺激性（可逆的損傷）
眼	区分 1	区分 2A	区分 2B
	重篤な損傷（不可逆的）	刺激性（可逆的損傷、21 日間で回復）	軽度刺激性（可逆的損傷、7 日間で回復）
	劇物		

以下に、得られたチウラムの毒性評価における主要動物の急性毒性情報をまとめた。なお、急性毒性値を範囲表示している知見および二次資料のみを出典とした知見は原則として除いた。また、マウスの経口知見はいずれも LD_{50} 値が 1000 mg/kg 超であり、ラット経

口知見にてカバーされるため、これも除いた：

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	情報源(資料番号)	文献
ラット	経口	560 mg/kg	ChemID(5), GESTIS(6), RTECS(7), HSDB(8), IUCLID(9), SAX(10)	1,8,9
ラット	経口	雄 640 mg/kg 雌 620 mg/kg	HCN(16)	24
ラット	経口	865 mg/kg	IARC(15), HCN(16)	25
ラット	経口*	1080 mg/kg	IUCLID(9), EPA HPV(17)	13
ラット	経口	1112 mg/kg (絶食) 1278 mg/kg (非絶食)	IUCLID(9)	14
ラット	経口*	1800 mg/kg	RTECS(7), IUCLID(9), EPA RED(18)	8,12
ラット	経口**	雄 2018 mg/kg 雌 2089 mg/kg	SDS(19)	16
ラット	経口*	2600 mg/kg	IUCLID(9)	12
ラット	経口	雄 4000 mg/kg 雌 1900 mg/kg	SIDS(11), HCN(16)	20
ラット	経皮**	LDLo: 5 g/kg (LD_{50}: >5000 mg/kg)	ChemID(5), IUCLID(9), SDS(19)	3,14, 16
ラット	経皮*	>2000 mg/kg	HSDB(8), IUCLID(9), EHC(12), ACGIH(13), MAK(14), IARC(15), HCN(16), EPA RED(18)	11,12, 23,24
ウサギ	経皮*	≧2000 mg/kg	IUCLID(9), MAK(14), EPA HPV(17)	12,17
ラット	吸入	>0.1 mg/L/4H	GESTIS(6), IUCLID(9), HCN(16), EPA HPV(17), EPA RED(18)	6,12
ラット	吸入	0.5 mg/L/4H	ChemID(5), GESTIS(6), RTECS(7), HSDB(8), IUCLID(9), SAX(10)	5,8,9
ラット	吸入	>2.63 mg/L/4H	IUCLID(9)	19
ラット	吸入*	4.42 mg/L/4H	RTECS(7), IUCLID(9), SIDS(11), EPAHPV(17)	8,18
ラット	吸入	>6.225 mg/L/4H	GESTIS(6), IUCLID(9)	7,14

ラット	吸入**	雄 1.75 mg/L/4H 雌 6.60 mg/L/4H	SDS(19)	16

*: GLP 試験

**: 農薬申請資料関連（GLP 試験との明記は認められないが、妥当な試験と判断される）

経口投与

チウラムのラット LD_{50} 値の知見は、560～4000 mg/kg と広範囲におよんでいる。データは、500～1000 mg/kg、1000 mg/kg 以上の 2 つに大別される。古い知見は LD_{50} 値が低い傾向があり、560 mg/kg では 1967 年（文献 1）、620 あるいは 640 mg/kg では 1969 年（文献 24）、865 mg/kg では 1951 年（文献 25）である。1980 年台以降の GLP 試験を含む知見は、いずれも 1000 mg/kg を超えている。また、本邦において農薬申請関連試験として 1981 年に実施された知見では、約 2000 mg/kg の LD_{50} 値が得られている（文献 16、GLP の適否は不明）。この LD_{50} 値の相違の理由は、動物の性状、飼育環境、被験物質の純度、使用媒体など様々な要因によるものと思われる。1980 年台以降では非公開資料が多く、各々の知見の妥当性・信頼性の評価は困難であるが、総じて LD_{50} 値は>1000 mg/kg とすることが妥当と考えられる。

以上より、チウラムのラット経口投与による LD_{50} 値は>1000 mg/kg で、これは GHS 区分 4 あるいは 5 に該当し、劇物には相当しない。なお、LD_{50} 値が 500～1000 mg/kg にある古い知見を採用しても、GHS 区分 4 に該当し、劇物には相当しない。

経皮投与

チウラムの経皮毒性は低く、いずれの情報源においても認められた知見は、ラットおよびウサギともに LD_{50} 値は≧2000 mg/kg であった。SIDS（資料 11）では、信頼性のある経皮知見は認められないとしているものの、GLP 試験ならびに農薬申請関連試験を含む検討でラットおよびウサギともに 2000 mg/kg 以上の LD_{50} 値が得られており、妥当なものと考えられる。

以上より、チウラムのラットあるいはウサギ経皮投与による LD_{50} 値は≧2000 mg/kg で、これは基本的に GHS 区分 5 に該当し、劇物には相当しない。

吸入投与

チウラムの吸入 LC_{50} 値の知見も>0.1～6.60 mg/L/4H と広範囲におよんでいるが、原著が入手できないため、各知見の妥当性・信頼性の評価は難しい。SIDS（資料 11）では、信頼性のある吸入知見は認められないとしているが、その要約部において、質は低いと断りながらも LC_{50} 値 4.42 mg/L/4H（GLP 試験）を挙げている。本知見は非公開資料のため、その内容を評価することは困難である。一方、ChemID、GESTIS、RTECS などで引用しているラット LC_{50} 値の 0.5 mg/L/4H（文献 5、8、9）は、いずれの引用文献も原著ではなく、また、調査した国際的評価書においても引用されていないことから、信頼性は低いものと判断される。本邦では、農薬申請関連試験として、雄 1.75 mg/L/4H、雌 6.60 mg/L/4H

の知見が得られている（文献 16)。本知見は、SDS（資料 19）を除きどの情報源においても引用されていないが、日本語資料のため汎用性が低いためと考えられる。性差の理由も不明ではあるが、試験の妥当性・信頼性については許容されるべきものと判断される。したがって、チウラムの吸入 LC_{50} 値は、ある程度の信頼性があるもののうち、最も値の低い（すなわち、毒性の強い）農薬申請関連試験における雄 1.75 mg/L/4H を採用するのが適当であると考えられる。なお、チウラムの飽和蒸気濃度から、いずれの試験においても曝露は粉塵によるものと判断される。

以上より、チウラムのラット吸入投与（ミスト・粉塵）による LC_{50} 値は 1.75 mg/L/4H で、GHS 区分 4 に該当し、劇物には相当しない。

皮膚刺激性

ACGIH、HCN、EPA HPV の評価書によると、チウラムはウサギの皮膚への 24 時間適用で中等度の刺激性を示す。また、農薬申請関連試験でのウサギ皮膚一次刺激性試験（GLP）において、刺激性は認められなかった（文献 16)。4 時間の適用では軽度までの刺激と判断され、GHS 区分 3（あるいは GHS 区分外）に該当し、劇物（GHS 区分 1）には相当しない。

眼刺激性

ACGIH、HCN、EPA HPV の評価書によると、チウラムはウサギの眼に軽度の刺激性を示す。また、農薬申請関連試験でのウサギ眼一次刺激性試験（GLP）では、角膜、虹彩および結膜に刺激性変化が認められ、角膜および結膜の変化は軽減ないし回復したが、虹彩の変化はほとんどの例で回復しなかった（文献 16)。認められた知見は強い変化も含んでおり回復性も悪いため、GHS 区分 2A に該当すると考えられるが、劇物（GHS 区分 1）には相当しない。なお、SDS（資料 19）では眼刺激性 GHS 区分 2B としている。

既存の規制分類との整合性

情報収集および評価により、チウラムの急性毒性値（LD_{50}/LC_{50} 値）は経口、経皮および吸入でそれぞれ、>1000 mg/kg（GHS 区分 4 または 5)、≧2000 mg/kg（GHS 区分 5）および 1.75 mg/L/4H（GHS 区分 4）と判断された。チウラムは国連危険物輸送分類では環境有害物質（Environmentally hazardous substance, solid, n.o.s.）としてクラス 9（その他の危険性物質)、容器等級 III とされている。また、チウラムは EU CLP 分類では、Xn: R20/22 (Harmful by inhalation and if swallowed= GHS Acute Tox Cat. 4), Xi; R36/38 (Irritating to eyes and skin = GHS Eye Irrit Cat. 2, GHS Skin Irrit Cat. 2)と分類されており、本評価とほぼ同じで、毒物あるいは劇物指定に相当する毒性物質とはみなされていない。

したがって、今回の評価で判断した各 LD_{50}/LC_{50} 値は、国際的分類にも合致したものであり、妥当と考えられる。

以上より、チウラムを毒物あるいは劇物に指定する必然性はないものと判断される。

5. 結論

- チウラムの急性毒性値（LD_{50}/LC_{50} 値）ならびに GHS 分類区分は以下のとおりである；ラット経口：>1000 mg/kg（GHS 区分 4 または 5)、ラットおよびウサギ経皮：≧2000 mg/kg（GHS 区分 5)、ラット吸入（粉塵）：1.75 mg/L/4H（GHS 区分 4)。
- チウラム の急性毒性値は、いずれの投与経路においても毒物あるいは劇物に該当しない。
- チウラムは皮膚および眼刺激性物質であるが、劇物指定される GHS 区分 1（腐食性あるいは不可逆的な重篤な損傷）には該当しない。
- 以上より、チウラムを毒物あるいは劇物に指定する必然性はないものと考えられる。
- そのため、「チウラム及びこれを含有する製剤の毒物及び劇物取締法に基づく毒物又は劇物の指定について（案)」は作成しなかった。

6. 文献

入手可能であった文献 1、16、20、22、23、24、26、28 を本報告書に添付した。なお、文献 7、8、9、11、27 および 34 は、それぞれ IUCLID（資料 9)、EPA HPV（資料 17)、SAX（資料 10)、IARC（資料 15)、HSDB（資料 8）および ACGIH（資料 13）として添付してある。

1. Weiss LR, Orzel RA, Some comparative toxicologic and pharmacologic effects of dimethyl sulfoxide as a pesticide solvent, Toxicology and Applied Pharmacology, 11, 546-557, 1967.
2. Gigiena Truda i Professional'nye Zabolevaniya, Labor Hygiene and Occupational Diseases, 6, 28, 1962.
3. Acute Toxicity Data. Journal of the American College of Toxicology, Part B. Vol. 15(Suppl)
4. Izmerov NF et al., Toxicometric Parameters of Industrial Toxic Chemicals Under Single Exposure, Moscow, Centre of International Projects, GKNT, p. 110, 1982.
5. Marhold JP, Prehled Prumyslove Toxikologie; Organicke Latky, Czechoslovakia, Avicenum, p. 1027, 1986.
6. BG Chemie: Toxikologische Bewertangen, Ausgabe 5/90, 1990.
7. IUCLID（資料 9)
8. U.S. EPA; High Production Volume (HPV) Challenge, Thiuram Category, 2001, http://www.epa.gov/HPV/pubs/summaries/thiurmct/c13348tc.htm（資料 17)

9. Lewis, RJ, Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials. 9th ed. Volumes 1-3. New York, NY: Van Nostrand Reinhold, p. 3167, 1996.（資料 10）
10. Verschueren, K. Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals. Volumes 1-2. 4th ed. John Wiley & Sons. New York, NY. p. 1999、2001.
11. IARC Monographs, V53, 1991.（資料 15）
12. Thiram Task Force, Evaluation of the acute oral toxicity of TMTD technical in the rat, NOTOX No 0174/238, 1985.
13. Monsanto unpublished data, Study Nr. Y-73-216.
14. Bayer Ag, report.
15. Hygiene and Sanitation (USSR); 29 (7) p.37, 1964.
16. 日本農薬学会誌(Journal of the Pesticide Science Society of Japan), 15, 507-510, 1990.
17. Thiram Task Force, Evaluation of the acute oral toxicity of TMTD technical in the rabbit, NOTOX No 0113/211, 1985.
18. Study sposored by the Thiram Task Force. Stillmeadow Inc. 4730-87, 1987.
19. Holnar, J, Paksy, KA, Evaluation of the acute toxicity of inhaled pesticides in experimental animals. Konferenz Ueber Sicherheitstechnik der Landwirtschaftlichen Chemisierung. Vortraege. (OMKDK_Technoifform: Budapest), 170-183, 1978.
20. Lee CC, Russell JQ, Minor JL, Oral toxicity of ferric dimethyldithiocarbamate (ferbam) and tetramethylthiuram disulphide (thiram) in rodents, J Toxicol Environ Health 4, 93-106, 1978.
21. Van Esch, GJ, [Toxicity of tetramethylthiuram disulfide and tetraethylthiuram disulfide.] Versl. Volksgezondheid, Vol. No. 166-169, 1956. (in Dutch)
22. Worthing CR, Walker SB, The pesticide manual: a world compendium, 7th ed., Croydon, British Crop Protection Council, 1983.（参照 15th ed, 2009.）
23. Ben-Dyke R, Sanderson DM, Noakes DN, Acute toxicity data for pesticides. World Rev. Pest Control, 9, 119-127, 1970.
24. Gaines TB, Acute Toxicity of Pesticides, Toxicol Appl Pharmacol, 14, 515-534, 1969.
25. Lehman AJ, Chemicals in Foods: A Report to the Association of Food and Drug Officials on Current Developments, 11 Pesticides, Q Bull Assoc Food Drug Office, USA, 15, 122-133, 1951.
26. Matthiaschk G, Ober den Einflus von L-Cystein auf die Teratogenes durch Thiram (TMTD) bei NMRI-Mausen. Arch ToxikoI, 30, 251-262, 1973.
27. HSDB (14 January 2002)（資料 8）
28. Kirchheim D, Toxicity and action of some thiuram disulfide compounds on the metabolism of alcohol (Ger.). Arch. exp. Pathol. Pharmakol., 214, 59-66, 1951.
29. Debets FHM, Evaluation of the acute inhalation toxicity of TMTD technical,

Hertogenbosch, the Netherlands: NOTOX BV, 1985; unpublished report, cited in FAO93.
30. Marhold JV, Sbornik Vysledku Toxixologickeho Vysetreni Latek A Pripravku, Institut Pro Vychovu Vedoucicn Pracovniku Chemickeho Prumyclu Praha, Czechoslovakia, p. 278, 1972.
31. U.S. EPA, Office of Prevention, Pesticides, and Toxic Substances. Reigart, J.R., Roberts, J.R. Recognition and Management of Pesticide Poisonings. 5th ed. 1999. EPA Document No. EPA 735-R-98-003.
32. Akzo Chemicals data, CIVO-TNO, 1982.
33. Edwards IR, Ferry DG, Temple WA, Fungicides and related compounds. In: Hayes WJ Jr, Laws ER Jr, eds. Classes of Pesticides. New York, USA: Academic Press, 1991: 1409-70 (Handbook of toxicology of pesticides; Vol 3; Ch 21).
34. ACGIH, 1999. **(資料 13)**

7. 別添（略）

- 資料 1～21
- 文献 1、16、20、22、23、24、26、28（文献 7、8、9、11、27 および 34 は、それぞれ資料 9、17、10、15、8 および 13 と同義）