

# リスク評価書（案）

No. \_\_（初期）

テトラメチルチウラムジスルフィド

（別名チウラム）

(Tetramethylthiuramdisulfide)

## 目次

本文	1
別添1 有害性総合評価表	9
別添2 有害性評価書	13
別添3 ばく露作業報告集計表	(別紙)
別添4 標準測定分析法	25

1 1 物理化学的性質 (別添2 参照)

2 (1) 化学物質の基本情報

3 名 称 : テトラメチルチウラムジスルフィド

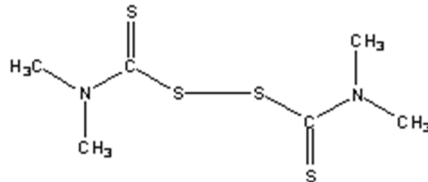
4 別 名 : チウラム、チラム、THIRAM、Tetramethylthiuram disulfide、

5 Bis(dimethylthiocarbamoyl)disulfide、TMTD、

6 Tetramethylthioperoxydicarbonic diamide

7 化学式 :  $C_6H_{12}N_2S_4 / (CH_3)_2N-CS-S-S-CS-N(CH_3)_2$

8 構造式 :



9

10 分子 量 : 240.4

11 CAS番号 : 137-26-8

12 労働安全衛生法施行令別表9(名称等を通知すべき有害物)第372号

13 強い変異原性が認められた化学物質

14

15 (2) 物理的・化学的性状

外観 : 無色の結晶

比重 (水=1) : 1.3 g/cm<sup>3</sup>

沸点 : 129°C (2.6kPa)

蒸気圧 : 無視できる (20°C)

2.3×10<sup>-3</sup> Pa (25°C)

蒸気密度 (空気=1) : ー

融点 : 155~156°C

引火点 (C.C.) : 89°C

発火点 : ー

爆発限界 (空気中) : ー

溶解性 (水) : 溶けない

18 mg/L (室温)

オクタノール/水分配係数 log Pow : 1.82

換算係数 :

1 ppm=9.8 mg/m<sup>3</sup> (25°C)

1 mg/m<sup>3</sup>=0.102 ppm (25°C)

16

17 (3) 生産・輸入量、使用量、用途

18 製造・輸入量 : 1,000 未満 (2017 年度) 農薬原体 322.6 t (2017 農薬年度)

19 用 途 : 有機ゴム薬品(加硫促進剤、硫黄供与型加硫剤)、麦類、タバコ、リンゴ、

20 芝生の病害の殺菌剤

21 製造業者 :

22 有機ゴム薬品 アクゾノーベル、大内新興化学工業、三新化学工業、川口化学工業

23 輸入品=ランクセス

24 殺菌剤 大内新興化学工業、協友アグリ、ホクサン、日本曹達、

25 米澤化学、レインボー薬品

26

27 2 有害性評価の結果 (別添1 及び別添2 参照)

28 (1) 発がん性

29 ○ ヒトに対する発がん性は判断できない

30 根拠：ヒトにおいて報告はない。動物実験では、ラット、マウスおよびイヌを用いた長期  
31 の経口投与試験でチウラム投与による腫瘍発生率の上昇は認められなかった。チウラ  
32 ムの発がん性をIARCはグループ3に、ACGIHはA4に分類している。

33 (各評価区分)

34 IARC：グループ3（ヒト発がん性について分類できない）（設定年 1991）

35 産衛学会：情報なし

36 EU CLP：情報なし

37 NTP 14<sup>th</sup>：情報なし

38 ACGIH：A4（ヒト発がん性因子として分類できない）（設定年 2007）

39

40 閾値の有無：判断できない

41 根拠：「遺伝毒性」の判断を根拠とする。

42 発がんの定量的リスク評価：吸入ばく露については調査した範囲内では報告は得られてい  
43 ない。

44

45 (2) 発がん性以外の有害性

46 ○急性毒性

47 致死性

48 ラット

49 吸入毒性：LC<sub>50</sub> = 500～6,600 mg/m<sup>3</sup>

50 経口毒性：LD<sub>50</sub> = 560～4,000 mg/kg体重

51 経皮毒性：LDL<sub>0</sub> = 5,000 mg/kg 体重

52 マウス

53 吸入毒性：報告なし

54 経口毒性：LD<sub>50</sub> = 1,250～4,000 mg/kg体重

55 経皮毒性：報告なし

56 ウサギ

57 吸入毒性：報告なし

58 経口毒性：LD<sub>50</sub> = 210～250 mg/kg体重

59 経皮毒性：LDL<sub>0</sub> = 1,000 mg/kg体重

60

61 健康影響

62 ・ラットおよびマウスの経口投与による単回投与毒性試験では、歩行失調、多動に引き  
63 続き、活動性低下、筋緊張喪失、脱毛が認められ、剖検で消化管の充血、限局性潰瘍、  
64 肝臓および尿細管の巣状壊死、小脳および延髄の斑状脱髄が認められた。

65

66 ○皮膚刺激性／腐食性：あり

67 根拠：ヒトでは、チウラムの過剰ばく露で粘膜の紅斑や蕁麻疹を伴う皮膚刺激性が認めら  
68 れた。

69                   ウサギ (系統、雌雄不明)の皮膚に対して、投与4時間後の観察では影響がみられ  
70                   なかったが、24時間後には軽微な刺激性が認められた。

71

72                   ○眼に対する重篤な損傷性／刺激性：あり

73                   根拠：ヒトでは、チウラムの過剰ばく露で結膜炎が認められた。

74                   ウサギ (系統、雌雄不明)の眼に対して中等度の刺激性を有するとされ、ウサギの  
75                   眼刺激性が100 mg/24 Hで認められている。

76

77                   ○皮膚感作性：あり

78                   根拠：色々なタイプの作業現場において、職業ばく露によりチウラム類 (チウラムが含ま  
79                   れている可能性が高い)により感作され、標準的な検査でチウラム類に陽性反応を  
80                   示した患者の多くでは、チウラムに対しても陽性反応を示した。日本産業衛生学会  
81                   は、チウラムを皮膚感作性物質第1群に分類している。

82

83                   ○呼吸器感作性：判断できない

84                   根拠：ゴム製造工場の労働者の内、24.5%がアレルギー性疾患に罹患しており、9.3%が皮  
85                   膚のアレルギーで、2.8%が気管支喘息であったとしている。アレルギー性疾患患者  
86                   の14.1%が複数の化学物質アレルゲンの皮膚テスト陽性であったとの報告があるが、  
87                   チウラムばく露によるかは明らかではない。動物実験の報告はない。

88

89                   ○反復投与毒性 (生殖毒性／遺伝毒性／発がん性／神経毒性は別途記載)

90                   NOAEL = 0.4 mg/kg 体重/日

91                   根拠：Beagleイヌ (雌雄各4匹/群)に、0、0.4、4、40 mg/kg体重/日のチウラム (純度: 98  
92                   .7 %)をゼラチンカプセルで104週間経口投与した。40 mg/kg群では雌雄とも、投  
93                   与開始から11週目までに悪心、嘔吐、流涎、間代性痙攣、貧血などの著しい症状が  
94                   認められた。眼底出血、縮瞳、網膜の落屑などが認められた。4 mg/kg群の雌雄で  
95                   も悪心、嘔吐、流涎が頻繁にみられ、雌の1匹では37週目から間代性痙攣が認めら  
96                   れた。ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、赤血球数の減少が4 mg/kg以上の群の  
97                   雌雄で認められた。40 mg/kg群の雌雄でALP活性、総コレステロールの上昇がみ  
98                   られ、試験後半にはAST、ALTも高値を示した。4 mg/kg群では、総コレステロー  
99                   ルおよびALTの高値が雌雄とも認められたが、雄の総コレステロールは有意ではな  
100                   かった。病理組織学的検査では、4 mg/kg群で肝細胞壊死が雄2匹、雌1匹に、近位  
101                   尿細管の腫脹と空胞化が雌2匹に認められた。40 mg/kg群では肝臓の小葉中心部の  
102                   肝細胞萎縮および巣状壊死を伴う脂肪変性が雄2匹、雌3匹に、クッパー細胞の色素  
103                   (ヘモジデリン)沈着が雄1匹、雌2匹に、近位尿細管の腫脹と空胞化が雌2匹に、甲  
104                   状腺のC細胞の過形成が雌雄各1匹に、網膜病変が雄2匹、雌3匹に認められた。中  
105                   枢および末梢神経の病理学的変化は認められなかった。4 mg/kg以上の群で、貧血  
106                   、総コレステロールの上昇がみられ、肝臓および腎臓に病理組織学的変化が認めら  
107                   れたことから、SIDSおよびMAKはNOAELを0.4 mg/kg/日としている。

108

109 不確実係数：10  
110 根拠：種差 (10)  
111 評価レベル：0.24 mg/m<sup>3</sup> (0.02 ppm)  
112 計算式：0.4 mg/kg × 1/10 × 60 kg/10 m<sup>3</sup> = 0.24 mg/m<sup>3</sup>

113

114 ○生殖毒性：判断できない

115 根拠：チウラムにばく露された妊娠中の労働者で、後期妊娠中毒症の人数、尿中エストロ  
116 オール量の減少および早産、流産数とばく露量およびばく露期間との間に相関関係  
117 が認められ、胎児の心電図異常が認められたとの報告があるが、結果の解析や記述  
118 が不十分で、MAKは評価に使用できないとしている。動物実験では多数の報告が  
119 あるが、動物を死亡させる程度の用量で精巣毒性があり、その結果として着床数や  
120 胎児数の減少もみられている。また、雌において排卵遅延を誘発するとの報告があ  
121 るが、腹腔内投与の結果であった。多世代生殖毒性試験では明確な影響が得られて  
122 いない。発生毒性については母体影響がみられる用量で、変異がみられる程度であ  
123 り、発生毒性ありと判断できない。以上の事から、チウラムに生殖毒性があるとは  
124 判断できなかった。

125

126 (参考)

127 NOAEL = 2.3 mg/kg体重/日

128 根拠：SDラット雌 (27~28匹/群)に0、2.3、11.5、43.5 mg/kg体重のチウラム (純度: 98  
129 .6 %)を妊娠6日~15日まで混餌投与した。摂餌量の減少が11.5 mg/kg群、体重増  
130 加量および摂餌量の減少が43.5 mg/kg群で認められた。胎児の胸骨の変異が11.5  
131 mg/kg群で認められ、胎児体重の減少、骨化遅延および胸骨と椎骨の骨格変異が43.  
132 5 mg/kg群で認められた。MAKは母動物のNOAELを2.3 mg/kg体重としている。  
133 以上の結果から、胎児のNOAELは2.3 mg/kg体重と判断する。

134

135 不確実係数：10

136 根拠：種差 (10)

137 評価レベル = 1.38 mg/m<sup>3</sup> (0.14 ppm)

138 計算式：2.3 mg/kg × 1/10 × 60 kg/10 m<sup>3</sup> = 1.38 mg/m<sup>3</sup> (0.14ppm)

139

140 ○遺伝毒性：あり

141 根拠：チウラムやジメチルジチオカルバミン酸亜鉛、テトラエチルチウラムジスルフィド  
142 などにばく露された勤務歴3~12年のゴム製造工場の労働者の末梢血リンパ球で、  
143 ばく露期間に関わらず染色体の損傷やギャップが増加したという報告があるが、チ  
144 ウラムばく露によるものかは明らかではない。実験的には*in vitro*で細菌を用いた  
145 復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いたコメット試験およびDNA鎖切断試験  
146 は陽性であった。不定期DNA合成試験および姉妹染色分体交換試験は、陽性と陰  
147 性の結果があった。HPRT試験は陰性であった。染色体異常試験は1試験の陽性結  
148 果を除いて陰性であったが、小核試験は1試験ではあるが陽性であった。*In vivo*で

149 は、マウスのコメット試験およびマウススポットテストは陰性、マウスおよびチャ  
150 イニーズハムスターの小核試験は一部の試験を除き陰性、マウスの染色体異常試験  
151 は陽性と陰性の結果があった。マウス優性致死試験は用いたチウラムの純度が低い  
152 が陽性、ショウジョウバエの伴性劣性致死試験も陽性であった。

153 厚生労働省は“強い変異原性が認められた化学物質”に指定、ACGIHは“種々の実  
154 験系で遺伝毒性が示された”としている。試験に用いたチウラムの純度や毒性など  
155 を考慮し、SIDSは“遺伝毒性なし”とし、MAKは*in vitro*の遺伝毒性ポテンシャル  
156 を認めつつも*in vivo*の結果から、生殖細胞変異原性カテゴリーに分類していな  
157 い。

158

159 ○神経毒性：あり

160 NOAEL = 2.04 mg/kg 体重/日

161 根拠：SDラット（雌雄各15匹/群）に、雄は0、1.74、7.26、28.63 mg/kg体重/日、雌は0、  
162 2.04、8.07、31.82 mg/kg体重/日のチウラム（純度：98.76 %）を混餌投与した亜慢  
163 性神経毒性試験で、体重増加量の減少が、雄の28.63 mg/kg 群（33.5 %）、雌の31  
164 .82mg/kg群（35.2 %）とも認められた。機能観察総合評価（FOB、Functional obs  
165 ervational battery）では、活動性亢進および立ち上がり回数の増加が、28.63 mg/  
166 kg群の雄で8週および13週目に認められた。8.07 mg/kg以上の群の雌でも同様の  
167 変化が認められた。28.63/31.82 mg/kg群の剖検および病理組織学的検査では、投  
168 与に関連した異常は認められなかった。以上の結果、NOAELは、雌は2.04 mg/k  
169 g/日、雄は7.26 mg/kg/日であった。

170 不確実係数：10

171 根拠：種差（10）

172 評価レベル：1.71 mg/m<sup>3</sup>（0.17 ppm）

173 計算式：2.04 mg/kg × 7/5 × 1/10 × 60 kg/10 m<sup>3</sup> = 1.71 mg/m<sup>3</sup>

174

175 （3）許容濃度等

176 ACGIH TLV-TWA：0.05 mg/m<sup>3</sup>（0.005 ppm）可吸入画分および蒸気（2014年設定）、

177 DSEN（2014年設定）、A4（1996年設定）

178 **（※インハラブル粒子について）**

179 根拠：チウラムは、急性毒性は低～中程度、刺激性は軽～中等度であり、皮膚感作性が動  
180 物モデルとヒトの両方で認められた。チウラムの各種遺伝毒性試験において、遺伝  
181 毒性を示すデータが得られている。げっ歯類の長期混餌投与試験では、腫瘍の増加  
182 は認められなかった。生殖に関するエンドポイントについても変化はみられず、胎  
183 児についても感受性が高いとは思われない。刺激性が労働者集団で報告されている  
184 が、チウラムばく露の影響を示す信頼できるデータはない。そこで、TLVは、動物  
185 の反復投与試験のデータから算出した。ラットとイヌでは、13週間～2年間の反復  
186 投与における全身毒性のNOELは約0.5 mg/kg 体重であった。1試験で胃への刺激性  
187 が0.05 mg/kg 体重で認められ、これが最も低い用量であったが、他の試験では  
188 認められなかったこと、組織障害の程度は軽微であったことから、このデータは算

189 出に使用しなかった。経口、吸入とも完全に吸収されると仮定すると、経口投与の  
190 0.5 mg/kg 体重は、吸入投与の 3.5 mg/m<sup>3</sup> に相当する。TLV-TWA 0.05 mg/m<sup>3</sup> (可吸  
191 入画分および蒸気)は、全ての有害作用を防ぐのに十分な量である。経皮急性毒性  
192 のデータから Skin 表記は必要がないが、DSEN 表記は、ヒトおよび動物のチウラ  
193 ムばく露に関係した経皮感作の報告に基づき勧告される。ラットおよびマウスの  
194 生涯混餌投与で腫瘍の発生増加はみられていない。したがってチウラムは A4 (ヒト  
195 発がん性因子として分類できない)が割り当てられた。RSEN 表記および TLV-  
196 STEL を勧告する十分なデータはない。

197

198 日本産業衛生学会： TLV (TWA) : 0.1 mg/m<sup>3</sup> (2008 年提案)、感作性物質 (皮膚第 1 群)  
199 根拠：ヒトに関する報告は少なく、許容濃度が算定できる結果が十分得られていない現状  
200 から、動物実験の結果を用いざるをえなかった点、経口ばく露量をそのまま吸入ば  
201 く露にあてはめた点、チウラムとテトラメチルチウラムモノスルフィドの性質が多  
202 少異なる点等、不確実な問題は残るが、一方で NOAEL ではなく、NOEL を元に  
203 チウラムの許容濃度を考えるとすれば、かなり厳しい値になることも予想される。  
204 従って、NOEL の範囲 0.03~0.15 mg/m<sup>3</sup> の中間の値を取って、TLV (TWA)0.1  
205 mg/m<sup>3</sup> とするのが妥当と判断した。アレルギー性接触皮膚炎についての報告は多  
206 く、ヒトにおける影響の結果を総合して、皮膚感作性物質第 1 群と判断される。呼  
207 吸器のアレルギー症状についての報告もあるが、まだ十分検討されているとは言え  
208 ず、気道感作性物質の分類は現段階では困難と思われる。発がん性に関しては、ま  
209 だ十分に検討されているとは言えず、今回は、発がん性について考慮せず、慢性毒  
210 性、生殖毒性の結果からのみ提案を行った。

211

212 DFG MAK : 1 mg/m<sup>3</sup>、Sh、妊娠リスクグループ C (設定年 2006)

213 根拠：多くの試験がチウラムの純度を正確に測定しないで行われてきた。これらの試験は  
214 評価に使用できない。したがって、評価は純度を正確に記載された結果のみで行っ  
215 た。サルモネラ菌の変異原性試験で、チウラムは TA100 と TA1535 株に突然変異  
216 を起こした。In vitro で DNA 鎖切断および SCE だけでなく染色体異常がみられ  
217 た。In vivo で DNA 鎖切断がマウスリンパ球でみられたが、小核試験は、細胞傷害  
218 性を示した用量で陽性であった 1 試験を除いて陰性であった。多くの 2 年間の試験  
219 でチウラムは、ラット、マウスおよびイヌに腫瘍を誘発しなかった。したがって、  
220 チウラムは発がん性カテゴリーに分類されない。イヌにおいて 4 mg/kg 体重以上  
221 で、悪心、嘔吐、流涎および ALP 活性と血清コレステロールの増加がみられた。  
222 雌では、赤血球数、ヘマトクリットおよびヘモグロビン値が減少し、ALT 活性が増  
223 加した。近位尿細管における腫脹と空胞化が観察された。雄では、肝臓の絶対およ  
224 び相対重量が増加し、肝細胞の変性がみられた。最も感受性の高い種としてイヌの  
225 全身毒性の NOAEL は 0.4 mg/kg 体重/日であった。イヌの NOAEL から、職場の  
226 気中濃度は 2.8 mg/m<sup>3</sup> と算出できる (体重 70kg、吸入空気量を 10 m<sup>3</sup>、100%保持  
227 と仮定)。したがって、MAK 値は 1 mg/m<sup>3</sup> が設定される。2002 年に、チウラムは  
228 ピークばく露限度カテゴリーII、エクスカージョンファクター1 と分類された。ピ

229 ークばく露限度カテゴリーII が保持される。MAK 値を  $1\text{mg}/\text{m}^3$  に下げた結果、エ  
230 クスカーションファクターは 1 から 2 に変更される。ラットにおける発生毒性の  
231 NOAEL は、7.5 および  $10\text{mg}/\text{kg}$  体重/日（ヒトにおいて  $53\text{mg}/\text{m}^3$  および  $70$   
232  $\text{mg}/\text{m}^3$  に相当）であり、ウサギの NOAEL は、5 および  $10\text{mg}/\text{kg}$  体重/日（ヒトにお  
233 いて  $35$  および  $70\text{mg}/\text{m}^3$  に相当）である。これらの NOAEL と MAK 値  $1\text{mg}/\text{m}^3$  の  
234 差は、妊娠リスクグループ C 分類の根拠として十分大きい。1996 年の  
235 Documentation 以降に発表された臨床知見は、チウラムが接触アレルゲンとして  
236 リスクを起し続けていることを示している。いくつかのタイプの職場で、ばく露  
237 がチウラム類（チウラムを含む可能性が最も高い）に対する感作性を起し、標準シ  
238 リーズのチウラムミックスに陽性の患者の大多数はチウラムにも陽性を示した。動  
239 物実験の結果は一貫していないが、ほとんどの結果はチウラムの接触感作性を確認  
240 している。したがって、チウラムは”Sh”と指定され続ける。チウラムの呼吸器感作  
241 性を確認したヒトまたは動物の知見がないので、チウラムは再び”Sa”に指定されな  
242 い。モデル計算による皮膚を介した吸収量（約  $0.05\text{mg}$ ）は、MAK 値の吸入による  
243 吸収量（ $10\text{mg}$ ）と比較し無視できる。皮膚適用後の急性毒性は低い。したがってチ  
244 ラムは”H”と指定されない。In vitro でのインディケーター試験は遺伝毒性を示し  
245 ているが、遺伝子突然変異は in vitro でみられていない。純度の高いチウラムの in  
246 vivo の遺伝毒性はみられていない。小核試験は、対照のばらつきの大きさと細胞毒  
247 性レベルの用量においてみられた唯一の陽性結果を除いて陰性であった。マウスの  
248 生殖細胞において染色体異常の誘発はみられなかった。したがって、チウラムは生  
249 殖細胞変異原性カテゴリーに分類されない（MAK 2007）。

250

251 NIOSH REL : TWA  $5\text{mg}/\text{m}^3$

252 OSHA PEL : TWA  $5\text{mg}/\text{m}^3$

253

254 (4) 評価値

255 ○一次評価値：なし

256 動物試験から導き出された無毒性量（NOAEL）から不確実係数を考慮して算定した評価  
257 レベルが二次評価値の十分の一以上であるため。

258 ※一次評価値：労働者が勤労生涯を通じて週 40 時間、当該物質にばく露した場合に、  
259 それ以下のばく露については健康障害に係るリスクは低いと判断する濃度。

260

261 ○二次評価値： **$0.05\text{mg}/\text{m}^3$**

262 米国産業衛生専門家会議（ACGIH）が勧告している TLV-TWA を二次評価値とした。

263 ※二次評価値：労働者が勤労生涯を通じて週 40 時間、当該物質にばく露した場合に  
264 も、当該ばく露に起因して労働者が健康に悪影響を受けることはないであろうと推  
265 測される濃度で、これを超える場合はリスク低減措置が必要。「リスク評価の手法」  
266 に基づき、原則として日本産業衛生学会の許容濃度又は ACGIH のばく露限界値を  
267 採用している。



268 3 ばく露実態評価

269 (1) 有害物ばく露作業報告の提出状況

270 テトラメチルチウラムジスルフィドの有害物ばく露作業報告については、概要下表のとおり  
 271 り提出があった（詳細は別添3）。なお、主な用途は「触媒又は添加剤として使用」及び「他  
 272 の製剤等の原料として使用」であった。また、主な作業の種類は「計量、配合、注入、投入  
 273 又は小分けの作業」及び「ろ過、混合、攪拌、混練又は加熱の作業」であった。

報告数		62事業場	計99件
年間製造・取扱量	～500kg未満		14%
	500kg～1t未満		13%
	1t～10t未満		54%
	10t～100t未満		14%
	100t～1000t未満		5%
	1000t～		
作業1回当たり製造・取扱量 (単位kg又はL)	～1未満		50%
	1～1000未満		44%
	1000～		6%
1日当たり 作業時間	～15分未満		8%
	15分～30分未満		7%
	30分～1時間未満		15%
	1時間～3時間未満		18%
	3時間～5時間未満		16%
	5時間～		35%
発散抑制措置	密閉化設備		4%
	局所排気装置		70%
	プッシュプル		
	全体換気装置		25%

274

275 (2) ばく露実態調査結果

276 有害物ばく露作業報告のあった 62 事業場のうち、調査の実施に同意が得られた事業場の  
 277 中から 7 事業場（平成 30 年度事業場）を選定してばく露実態調査を実施した。

278 対象事業場においては、製造・取扱作業に従事する 16 人について個人ばく露測定を行う  
 279 とともに、24 地点についてスポット測定、3 単位作業場において作業環境測定 of A 測定を実  
 280 施した。個人ばく露測定結果については、ガイドラインに基づき、8 時間加重平均濃度（8 時  
 281 間 TWA）を算定した。

282 （※調査の実施については 10 事業場から同意が得られたが、うち 3 事業場については年度内  
 283 に製造計画が無いことが確認されたため、最終的に 7 事業場を対象とした。）

284 ○測定分析法（詳細な測定分析法は別添4に添付）

285 ・サンプリング：PTFE ろ紙を用いて捕集（捕集対象は総粉じん）

286 ・分析法：高速液体クロマトグラフ分析法（HPLC）

287 ○対象事業場における作業の概要

288 対象事業場におけるテトラメチルチウラムジスルフィドの用途は、「対象物の製造」、  
289 「他製剤の原料」及び「触媒又は添加剤としての使用」であった。

290 テトラメチルチウラムジスルフィドのばく露の可能性のある主な作業（その1回当たり  
291 作業時間）は、「対象物質の小分け」（10～40分間）、「製剤投入」（25分間）、「製  
292 剤取出し」（10分間）、「製剤秤量」（15分間）、「製剤梱包」（15分間）、「製品の  
293 充填作業」（約3分間/回×袋数）、「対象物質混合」（170～180分）、「対象物質仕上  
294 げ」（170～180分）等であった。

295 また、作業環境は、調査した作業については全て屋内で行われていた。ばく露防止対策  
296 としては、調査対象とした45作業中33作業で局所排気装置が設置されており、全ての作  
297 業で呼吸用保護具（防じんマスク）が使用されていた。

#### 298 ○測定結果

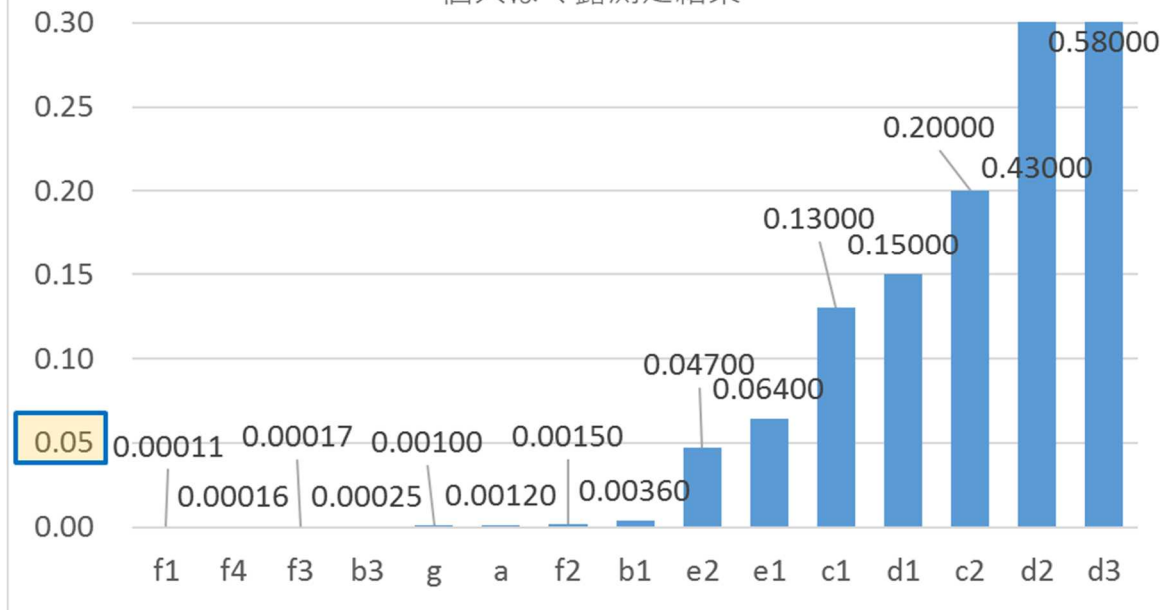
299 測定は、16人の労働者に対し実施し、定量下限値を下回った1データを除く15データ  
300 を評価データとして採用した。

301 個人ばく露測定の結果から、8時間TWA（総粉じん）の最大値は、対象物質の小分け、  
302 製剤の投入・取出し・秤量・梱包等の一連の作業で測定された $0.58\text{ mg/m}^3$ であった。ま  
303 た、ガイドラインに従い、区間推定上側限界値（信頼率90%、上側5%）は $2.4\text{ mg/m}^3$ と  
304 なった。

305 以上より、ばく露最大値は、ばく露評価ガイドラインの規定（区間推定上側限界値又は  
306 ばく露最大値の高い方を最大値とする。）に準拠し、区間推定上側限界値（信頼率90%、  
307 上側5%）の $2.4\text{ mg/m}^3$ となった。二次評価値 $0.05\text{ mg/m}^3$ はインハラブル粒子についての  
308 ものであり、ばく露実態調査における測定対象の総粉じんと完全に同一のものではないが、  
309 概ねかけ離れた値にはならないものと考えられるところ、ばく露最大値は二次評価値に比  
310 べて概ね高いTWA値を示したと考えてよい。

311 また、スポット測定の実測データの最大値は、製剤の秤量作業（15分/回、2回/日、4日  
312 /付き）における $0.378\text{ mg/m}^3$ であった。

テトラメチルチウラムジスルフィド（別名チウラム）の  
個人ばく露測定結果



313

314

表：ばく露の可能性のある作業

被測定者	ばく露の可能性のある作業（測定中の実施時間）
d3	対象物質小分け(10分間)、製剤投入(25分間)、製剤取出し(10分間) 製剤投入(25分間)、製剤秤量(15分間)、製剤梱包(15分間)
d2	対象物質小分け(10分間)、製剤秤量(15分間)、製剤梱包(15分間)
c2	製品の充填作業（※袋毎の作業時間は約3分/回）測定中は23袋実施 製品の計量作業（※袋毎の作業時間は約3分/回）測定中は22袋実施
d1	対象物質篩分け(10分間)、対象物質篩分け(10分間) 製剤取出し(10分間)、製剤梱包(15分間)
c1	製品の充填作業（※袋毎の作業時間は約3分/回）、測定中は36袋実施 製品の計量作業（※袋毎の作業時間は約3分/回）、測定中は29袋実施
e1	対象物質小分け(40分)、対象物質混合(170分)、対象物質混合(180分)
e2	対象物質小分け(40分)、対象物質仕上げ(170分)、対象物質仕上げ(180分)
b1	対象物質計量(2分)
f2	対象物質計量(1分×6回)、対象物質計量(1分×8回)
a	薬品計量(9分間)、薬品補充(1分間)、薬品計量(6分間)、清掃(3分間)
g	薬品投入作業(3分)、薬品計量作業(3分)、薬品投入作業(3分) 集じんカス回収作業(5分)、回収した集じんカス廃棄作業(1分)
b3	対象物質投入(1分×2回)、対象物質投入(1分×2回)
f3	対象物質投入(1分×8回)、対象物質投入(1分×20回)
f4	対象物質計量(1分×1回)、対象物質計量(1分×12回)
f1	対象物質計量・投入(2分×2回)

315

表：最大ばく露濃度の推定

有効測定データ数	N = 15
コルモゴロフ・スミルノフ検定	P 値 $\geq 0.10$
測定データの最大値 (TWA 値)	0.58 mg/m <sup>3</sup>
対数変換データで区間推定上側限界値 (信頼率 90%、上側 5%)	2.4 mg/m <sup>3</sup>
対数正規分布に適合するので、上位 10 データ の区間推定上側限界値の計算を行わない	
二次評価値	0.05 mg/m <sup>3</sup>

316

317 4 リスクの判定及び今後の対応

318 以上のとおり、テトラメチルチウラムジスルフィド (別名チウラム) の製造・取扱事業  
319 場におけるばく露の実態は、ばく露実態調査における捕集方法が総粉じんに係るものであっ  
320 たのに対し、二次評価値としてはインハラブル粒子について ACGIH が勧告している TLV-  
321 TWA を採用したことに鑑み、厳密に言えば捕集方法に若干の差違が生じているものの、その前  
322 提で評価される最大ばく露量 (区間推定上側限界値) 2.4 mg/m<sup>3</sup> は、二次評価値 0.05 mg/m<sup>3</sup>  
323 を大きく上回っており、捕集方法の差違を考慮してもなお、最大ばく露量が二次評価値を  
324 上回っているのは明らかであると考えられるため、詳細リスク評価を行い、ばく露の高い  
325 要因等を明らかにする必要がある。

326 詳細リスク評価の際には、捕集方法の差違に留意しつつ、二次評価値を上回ると考えら  
327 れる対象物質の小分け、製剤の投入・取出し、秤量、梱包等の作業等について、当該作業工程  
328 に共通した問題かをより詳細に分析するとともに、実態調査を行った作業以外に高いばく  
329 露の可能性のあるものがあるか否かを確認する必要がある。なお、本物質について、日本  
330 産業衛生学会又は ACGIH において経皮吸収の勧告はなされていない。

331 本物質は、労働安全衛生法に基づくラベル表示及び SDS 交付、並びにリスクアセスメン  
332 トの義務対象物質となっている。本物質の製造・取扱作業に労働者等を従事させる事業者  
333 は、今後実施する詳細リスク評価の結果を待たず、本物質が皮膚刺激性／腐食性、眼に対  
334 する重篤な損傷性／刺激性、皮膚感作性、遺伝毒性及び神経毒性がある物質であるとともに、  
335 事業場において高いばく露が生じているケースが散見されることを踏まえてリスクア  
336 セスメントを実施し、その結果に基づくリスク低減措置を講ずることが必要である。

別添1：有害性総合評価表

337 物質名：テトラメチルチウラムジスルフィド（別名チウラム）

有害性の種類	評 価 結 果
ア 急性毒性	<p><u>致死性</u></p> <p>ラット  吸入毒性：LC<sub>50</sub> = 500～6,600 mg/m<sup>3</sup>  経口毒性：LD<sub>50</sub> = 560～4,000 mg/kg 体重  経皮毒性：LDLo = 5,000 mg/kg 体重</p> <p>マウス  経口毒性：LD<sub>50</sub> = 1,250～4,000mg/kg 体重</p> <p>ウサギ  経口毒性：LD<sub>50</sub> = 210～250mg/kg 体重  経皮毒性：LDLo = 1,000 mg/kg 体重</p> <p><u>健康影響</u></p> <p>・ラットおよびマウスの経口投与による単回投与毒性試験では、歩行失調、多動に引き続き、活動性低下、筋緊張喪失、脱毛が認められ、剖検で消化管の充血、限局性潰瘍、肝臓および尿細管の巣状壊死、小脳および延髄の斑状脱髄が認められた。</p>
イ 刺激性/ 腐食性	<p>皮膚刺激性/腐食性：あり</p> <p>根拠：ヒトでは、チウラムの過剰ばく露で粘膜の紅斑や蕁麻疹を伴う皮膚刺激性が認められた。</p> <p>・ウサギ（系統、雌雄不明）の皮膚に対して、投与4時間後の観察では影響がみられなかったが、24時間後には軽微な刺激性が認められた。</p> <p>眼に対する重篤な損傷性/刺激性：あり</p> <p>根拠：ヒトでは、チウラムの過剰ばく露で結膜炎が認められた。</p> <p>・ウサギ（系統、雌雄不明）の眼に対して中等度の刺激性を有するとされ、ウサギの眼刺激性が100 mg/24 H で認められている。</p>
ウ 感作性	<p>皮膚感作性：あり</p> <p>根拠：色々なタイプの作業現場において、職業ばく露によりチウラム類（チウラムが含まれている可能性が高い）により感作され、標準的な検査でチウラム類に陽性反応を示した患者の多くでは、チウラムに対しても陽性反応を示した。日本産業衛生学会は、チウラムを皮膚感作性物質第1群に分類している。</p> <p>呼吸器感作性：判断できない</p>

	<p>根拠：ゴム製造工場の労働者の内、24.5 %がアレルギー性疾患に罹患しており、9.3 %が皮膚のアレルギーで、2.8 %が気管支喘息であったとしている。アレルギー性疾患患者の14.1 %が複数の化学物質アレルギーの皮膚テスト陽性であったとの報告があるが、チウラムばく露によるかは明らかではない。動物実験の報告はない。</p>
<p>エ 反復投与毒性 (生殖毒性/遺伝毒性/発がん性/神経毒性は別途記載)</p>	<p>NOAEL = 0.4 mg/kg 体重/日</p> <p>根拠：Beagle イヌ (雌雄各4匹/群)に、0、0.4、4、40 mg/kg 体重/日のチウラム (純度：98.7 %)をゼラチンカプセルで104週間経口投与した。40 mg/kg 群では雌雄とも、投与開始から11週目までに悪心、嘔吐、流涎、間代性痙攣、貧血などの著しい症状が認められた。眼底出血、縮瞳、網膜の落屑などが認められた。4 mg/kg 群の雌雄でも悪心、嘔吐、流涎が頻繁にみられ、雌の1匹では37週目から間代性痙攣が認められた。ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、赤血球数の減少が4 mg/kg 以上の群の雌雄で認められた。40 mg/kg 群の雌雄でALP 活性、総コレステロールの上昇がみられ、試験後半にはAST、ALT も高値を示した。4 mg/kg 群では、総コレステロールおよびALT の高値が雌雄とも認められたが、雄の総コレステロールは有意ではなかった。病理組織学的検査では、4 mg/kg 群で肝細胞壊死が雄2匹、雌1匹に、近位尿細管の腫脹と空胞化が雌2匹に認められた。40 mg/kg 群では肝臓の小葉中心部の肝細胞萎縮および巣状壊死を伴う脂肪変性が雄2匹、雌3匹に、クッパー細胞の色素 (ヘモジデリン)沈着が雄1匹、雌2匹に、近位尿細管の腫脹と空胞化が雌2匹に、甲状腺の C 細胞の過形成が雌雄各1匹に、網膜病変が雄2匹、雌3匹に認められた。中枢および末梢神経の病理学的変化は認められなかった。4 mg/kg 以上の群で、貧血、総コレステロールの上昇がみられ、肝臓および腎臓に病理組織学的変化が認められたことから、SIDS および MAK は NOAEL を0.4 mg/kg/日としている。</p> <p>不確実係数 UF = 10 根拠：種差 (10)</p> <p>評価レベル = 0.24 mg/m<sup>3</sup> (0.02 ppm) 計算式：0.4 mg/kg × 1/10 × 60 kg/10 m<sup>3</sup> = 0.24 mg/m<sup>3</sup></p>
<p>オ 生殖毒性</p>	<p>生殖毒性：判断できない</p> <p>根拠：チウラムにばく露された妊娠中の労働者で、後期妊娠中毒症の人数、尿中エストジオール量の減少および早産、流産数とばく露量およびばく露期間との間に相関関係が認められ、胎児の心電図異常が認められたとの報告があるが、結果の解析や記述が不十分で、MAK は評価に使用できないとしている。動物実験では多数の報告があるが、動物を死亡させる程度の用量で精巣毒性があり、その結果として着床数や胎児数の減少もみられている。また、雌において</p>

	<p>排卵遅延を誘発するとの報告があるが、腹腔内投与の結果であった。多世代生殖毒性試験では明確な影響が得られていない。発生毒性については母体影響がみられる用量で、変異がみられる程度であり、発生毒性ありと判断できない。以上の事から、チウラムに生殖毒性があるとは判断できなかった。</p> <p>(参考)</p> <p>NOAEL = 2.3 mg/kg 体重/日</p> <p>根拠：SD ラット雌 (27~28匹/群)に0、2.3、11.5、43.5 mg/kg 体重のチウラム (純度: 98.6 %)を妊娠6日~15日まで混餌投与した。摂餌量の減少が11.5 mg/kg 群、体重増加量および摂餌量の減少が43.5 mg/kg 群で認められた。胎児の胸骨の変異が11.5 mg/kg 群で認められ、胎児体重の減少、骨化遅延および胸骨と椎骨の骨格変異が43.5 mg/kg 群で認められた。MAK は母動物の NOAEL を2.3 mg/kg 体重としている。以上の結果から、胎児の NOAEL は2.3 mg/kg 体重と判断する。</p> <p>不確実係数 UF = 10</p> <p>根拠：種差 (10)</p> <p>評価レベル = 1.38 mg/m<sup>3</sup> (0.14 ppm)</p> <p>計算式：2.3 mg/kg × 1/10 × 60 kg/10 m<sup>3</sup> = 1.38 mg/m<sup>3</sup> (0.14ppm)</p>
カ 遺伝毒性	<p>遺伝毒性：あり</p> <p>根拠：チウラムやジメチルジチオカルバミン酸亜鉛、テトラエチルチウラムジスルフィドなどにばく露された勤務歴3~12年のゴム製造工場の労働者の末梢血リンパ球で、ばく露期間に関わらず染色体の損傷やギャップが増加したという報告があるが、チウラムばく露によるものかは明らかではない。実験的には <i>in vitro</i> で細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いたコメット試験および DNA 鎖切断試験は陽性であった。不定期 DNA 合成試験および姉妹染色分体交換試験は、陽性と陰性の結果があった。HPRT 試験は陰性であった。染色体異常試験は1試験の陽性結果を除いて陰性であったが、小核試験は1試験ではあるが陽性であった。<i>In vivo</i> では、マウスのコメット試験およびマウススポットテストは陰性、マウスおよびチャイニーズハムスターの小核試験は一部の試験を除き陰性、マウスの染色体異常試験は陽性と陰性の結果があった。マウス優性致死試験は用いたチウラムの純度が低い陽性、ショウジョウバエの伴性劣性致死試験も陽性であった。</p> <p>厚生労働省は“強い変異原性が認められた化学物質”に指定、ACGIH は“種々の実験系で遺伝毒性が示された”としている。試験に用いたチウラムの純度や毒性などを考慮し、SIDS は“遺伝毒</p>

	<p>性なし”とし、MAKは <i>in vitro</i> の遺伝毒性ポテンシャルを認めつつも <i>in vivo</i> の結果から、生殖細胞変異原性カテゴリーに分類していない。</p>
キ 発がん性	<p>発がん性：ヒトに対する発がん性は判断できない  根拠：ヒトにおいて報告はない。動物実験では、ラット、マウスおよびイヌを用いた長期の経口投与試験でチウラム投与による腫瘍発生率の上昇は認められなかった。チウラムの発がん性を IARC はグループ3に、ACGIH は A4に分類している。</p>
ク 神経毒性	<p>神経毒性：あり  NOAEL = 2.04 mg/kg 体重/日</p> <p>根拠：SD ラット（雌雄各15匹/群）に、雄は0、1.74、7.26、28.63 mg/kg 体重/日、雌は0、2.04、8.07、31.82 mg/kg 体重/日のチウラム（純度：98.76 %）を混餌投与した亜慢性神経毒性試験で、体重増加量の減少が、雄の28.63 mg/kg 群（33.5 %）、雌の31.82mg/kg 群（35.2 %）とも認められた。機能観察総合評価（FOB、Functional observational battery）では、活動性亢進および立ち上がり回数の増加が、28.63 mg/kg 群の雄で8週および13週目に認められた。8.07 mg/kg 以上の群の雌でも同様の変化が認められた。28.63/31.82 mg/kg 群の剖検および病理組織学的検査では、投与に関連した異常は認められなかった。以上の結果、NOAEL は、雌は2.04 mg/kg/日、雄は7.26 mg/kg/日であった。</p> <p>不確実係数 UF = 10  根拠：種差（10）</p> <p>評価レベル = 1.71 mg/m<sup>3</sup> (0.17 ppm)  計算式：2.04 mg/kg × 7/5 × 1/10 × 60 kg/10 m<sup>3</sup> = 1.71 mg/m<sup>3</sup></p>
ケ 許容濃度の設定	<p>ACGIH TLV-TWA : 0.005 ppm (0.05 mg/m<sup>3</sup>) 可吸入画分および蒸気 (2014年設定)、DSEN (2014年設定)、A4 (1996年設定)  根拠：チウラムは、急性毒性は低～中程度、刺激性は軽～中等度であり、皮膚感作性が動物モデルとヒトの両方で認められた。チウラムの各種遺伝毒性試験において、遺伝毒性を示すデータが得られている。げっ歯類の長期混餌投与試験では、腫瘍の増加は認められなかった。生殖に関するエンドポイントについても変化はみられず、胎児についても感受性が高いとは思われない。刺激性が労働者集団で報告されているが、チウラムばく露の影響を示す信頼できるデータはない。そこで、TLV は、動物の反復投与試験のデータから算出した。ラットとイヌでは、13週間～2年間の反復投与における全身毒性の NOEL は約0.5 mg/kg 体重であった。1試験で胃への刺激性が0.05 mg/kg 体重で認められ、これが最も低い用量であったが、</p>



他の試験では認められなかったこと、組織障害の程度は軽微であったことから、このデータは算出に使用しなかった。経口、吸入とも完全に吸収されると仮定すると、経口投与の0.5 mg/kg 体重は、吸入投与の3.5 mg/m<sup>3</sup>に相当する。TLV-TWA 0.05 mg/m<sup>3</sup> (可吸入画分および蒸気)は、全ての有害作用を防ぐのに十分な量である。経皮急性毒性のデータから Skin 表記は必要がないが、DSEN 表記は、ヒトおよび動物のチウラムばく露に関係した経皮感作の報告に基づき勧告される。ラットおよびマウスの生涯混餌投与で腫瘍の発生増加はみられていない。したがってチウラムはA4 (ヒト発がん性因子として分類できない)が割り当てられた。RSEN 表記および TLV-STEL を勧告する十分なデータはない。

日本産業衛生学会：TLV (TWA)：0.1 mg/m<sup>3</sup> (2008年提案)、感作性物質 (皮膚第1群)

根拠：ヒトに関する報告は少なく、許容濃度が算定できる結果が十分得られていない現状から、動物実験の結果を用いざるをえなかった点、経口ばく露量をそのまま吸入ばく露にあてはめた点、チウラムとテトラメチルチウラムモノスルフィドの性質が多少異なる点等、不確実な問題は残るが、一方でNOAELではなく、NOELを元にチウラムの許容濃度を考えるとすれば、かなり厳しい値になることも予想される。従って、NOELの範囲0.03~0.15 mg/m<sup>3</sup>の中間の値を取って、TLV (TWA)0.1 mg/m<sup>3</sup>とするのが妥当と判断した。アレルギー性接触皮膚炎についての報告は多く、ヒトにおける影響の結果を総合して、皮膚感作性物質第1群と判断される。呼吸器のアレルギー症状についての報告もあるが、まだ十分検討されているとは言えず、気道感作性物質の分類は現段階では困難と思われる。発がん性に関しては、まだ十分に検討されているとは言えず、今回は、発がん性について考慮せず、慢性毒性、生殖毒性の結果からのみ提案を行った (産衛 2008)。

DFG MAK：1 mg/m<sup>3</sup>、Sh、妊娠リスクグループ C (2006年設定)

根拠：多くの試験がチウラムの純度を正確に測定しないで行われてきた。これらの試験は評価に使用できない。したがって、評価は純度を正確に記載された結果のみで行った。サルモネラ菌の変異原性試験で、チウラムはTA100とTA1535株に突然変異を起こした。*In vitro*でDNA鎖切断およびSCEだけでなく染色体異常がみられた。*In vivo*でDNA鎖切断がマウスリンパ球でみられたが、小核試験は、細胞傷害性を示した用量で陽性であった1試験を除いて陰性であった。多くの2年間の試験でチウラムは、ラット、マウスおよびイヌに腫瘍を誘発しなかった。したがって、チウラムは発がん性カテゴリーに分類されない。イヌにおいて4 mg/kg 体重以上で、悪心、嘔

吐、流涎および ALP 活性と血清コレステロールの増加がみられた。雌では、赤血球数、ヘマトクリットおよびヘモグロビン値が減少し、ALT 活性が増加した。近位尿細管における腫脹と空胞化が観察された。雄では、肝臓の絶対および相対重量が増加し、肝細胞の変性がみられた。最も感受性の高い種としてイヌの全身毒性の NOAEL は 0.4 mg/kg 体重/日であった。イヌの NOAEL から、職場の気中濃度は 2.8 mg/m<sup>3</sup> と算出できる (体重 70kg、吸入空気量を 10 m<sup>3</sup>、100% 保持と仮定)。したがって、MAK 値は 1 mg/m<sup>3</sup> が設定される。2002 年に、チウラムはピークばく露限度カテゴリー II、エクスカージョンファクター 1 と分類された。ピークばく露限度カテゴリー II が保持される。MAK 値を 1mg/m<sup>3</sup> に下げた結果、エクスカージョンファクターは 1 から 2 に変更される。ラットにおける発生毒性の NOAEL は、7.5 および 10 mg/kg 体重/日 (ヒトにおいて 53 mg/m<sup>3</sup> および 70 mg/m<sup>3</sup> に相当) であり、ウサギの NOAEL は、5 および 10 mg/kg 体重/日 (ヒトにおいて 35 および 70 mg/m<sup>3</sup> に相当) である。これらの NOAEL と MAK 値 1 mg/m<sup>3</sup> の差は、妊娠リスクグループ C 分類の根拠として十分大きい。1996年の Documentation 以降に発表された臨床知見は、チウラムが接触アレルゲンとしてリスクを起し続けていることを示している。いくつかのタイプの職場で、ばく露がチウラム類 (チウラムを含む可能性が最も高い) に対する感作性を起し、標準シリーズのチウラムミックスに陽性の患者の大多数はチウラムにも陽性を示した。動物実験の結果は一貫していないが、ほとんどの結果はチウラムの接触感作性を確認している。したがって、チウラムは "Sh" と指定され続ける。チウラムの呼吸器感作性を確認したヒトまたは動物の知見がないので、チウラムは再び "Sa" に指定されない。モデル計算による皮膚を介した吸収量 (約 0.05mg) は、MAK 値の吸入による吸収量 (10 mg) と比較し無視できる。皮膚適用後の急性毒性は低い。したがってチラムは "H" と指定されない。*In vitro* でのインディケーター試験は遺伝毒性を示しているが、遺伝子突然変異は *in vitro* でみられていない。純度の高いチウラムの *in vivo* の遺伝毒性はみられていない。小核試験は、対照のばらつきの大きさと細胞毒性レベルの用量においてみられた唯一の陽性結果を除いて陰性であった。マウスの生殖細胞において染色体異常の誘発はみられなかった。したがって、チウラムは生殖細胞変異原性カテゴリーに分類されない (MAK 2007)。

NIOSH REL : TWA 5 mg/m<sup>3</sup>

OSHA PEL : TWA 5 mg/m<sup>3</sup>

## 別添2：有害性評価書

339  
340  
341  
342  
343  
344  
345  
346  
347  
348  
349  
350  
351  
352  
353  
354  
355  
356  
357  
358  
359  
360  
361  
362  
363  
364  
365  
366  
367  
368  
369

物質名：テトラメチルチウラムジスルフィド（別名チウラム）

### 1. 化学物質の同定情報（ICSC 2000）

名称：テトラメチルチウラムジスルフィド  
別名：チウラム、チラム、THIRAM、Tetramethylthiuram disulfide、  
Bis (dimethylthiocarbamoyl) disulfide、TMTD、  
Tetramethylthioperoxydicarbonic diamide  
化学式： $C_6H_{12}N_2S_4 / (CH_3)_2N-CS-S-S-CS-N(CH_3)_2$   
分子量：240.4  
CAS番号：137-26-8  
労働安全衛生法施行令別表9(名称等を通知すべき有害物) 第372号  
強い変異原性が認められた化学物質

### 2. 物理化学的情報

#### (1) 物理化学的性状（ICSC 2000）(SIDS 2010)

外観：無色の結晶	引火点（C.C.）：89°C
比重（水=1）：1.3 g/cm <sup>3</sup>	発火点：—
沸点：129°C（2.6kPa）	爆発限界（空気中）：—
蒸気圧：無視できる（20°C） 2.3×10 <sup>-3</sup> Pa（25°C）	溶解性（水）：溶けない 18 mg/L（室温）
蒸気密度（空気=1）：—	オクターブ/水分分配係数 log Pow：1.82
融点：155～156°C	換算係数： 1 ppm=9.8 mg/m <sup>3</sup> （25°C） 1 mg/m <sup>3</sup> =0.102 ppm（25°C）

#### (2) 物理的・化学的危険性（ICSC 2000）

ア 火災危険性：可燃性。有機溶剤を含む液体製剤は引火性のことがある。  
火災時に刺激性もしくは有毒なフェームやガスを放出する。

イ 爆発危険性：空気中で粒子が細かく拡散して爆発性の混合物を生じる。

ウ 物理的危険性：粉末や顆粒状で空気と混合すると、粉塵爆発の可能性がある。

エ 化学的危険性：燃焼すると分解し、有毒なフェーム（イオウ酸化物、二硫化炭素など）を生じる。強酸化剤、酸、酸化性物質と反応する。

### 3. 生産・輸入量／使用量／用途（経産省 2016）(化工日2015)(NIHS 2012)

製造・輸入量：1,000 t

用途：チウラム系加硫促進剤の代表で天然ゴム、ジエン系合成ゴム、IIR（ブチル

370 ゴム)、EPDM (エチレンプロピレンゴム) (CR (クロロプレンゴム)ではリタ  
371 ターダーの作用がある)の超促進剤として利用度の最も高いものの一つであ  
372 る。加硫促進力は非常に強いが酸化亜鉛がないと全く加硫しない。臨  
373 界温度は100~102°C、TT (チウラム)配合製品は一般に耐老化性があり、着色の  
374 おそれはない。白色あるいは色物ゴムに適し、低温加硫には適するが、ス  
375 コーチのおそれがある。使用量は0.3~3%くらいが最適で、単独使用はほとん  
376 どなく、主として併用である。硫黄加硫時は主として2次促進剤として遅効  
377 性促進剤 (DM (ジ-2-ベンゾチアゾリルジスルフィド) CZ (N-シクロヘキシ  
378 ル-2-ベンゾチアゾリルスルフェンアミド)など)または D (N, N'-ジフェニ  
379 ルグアニジン)の活性化に効果があり、あらゆる製品のアクチベーターとし  
380 て用いられる。無硫黄加硫 (3~5%)ができ、耐老化性、耐熱性向上のため  
381 硫黄の一部を本品で代用することもある。

382 麦類、タバコ、リンゴ、芝生の病害の殺菌剤として使用される。

383 製造業者：TT (チウラム)=アクゾノーベル、大内新興化学工業、三新化学工業、  
384 住友化学、TMT (チウラム)=川口化学工業、輸入品=ランクセス

385

#### 386 4. 健康影響

##### 387 【体内動態 (吸収・分布・代謝・排泄)】

##### 388 吸収・分布・代謝・排泄

- 389 ・チウラムは、腸管や肺から直ちに吸収され、体内の器官に広く分布する。体内に  
390 分布したチウラムには、いくつかの代謝経路が存在し、ジチオカルバメートとし  
391 て尿中に排泄されるなど、最終的に主に尿と糞便を通じて排泄される (産衛  
392 2008)。
- 393 ・Guy and Potts (1993)および Wilschut et al. (1995)のモデル計算 (水への溶解度  
394 (30 mg/L)および log Kow 1.73)では、2,000 cm<sup>2</sup>を超える皮膚からの1時間のチウ  
395 ラム吸収量は、それぞれ0.06 mg または0.05 mg であった (MAK 2007)。
- 396 ・ボランティアへの経口投与では、投与後に呼気中に二硫化炭素 (CS<sub>2</sub>)が検出され  
397 た (ACGIH 2014)。
- 398 ・SD ラット (雌雄各5匹/群)に、125、1.9 mg/kg 体重の<sup>14</sup>C チウラム (放射化学的純  
399 度: 100%)を単回経口投与した。投与7日後までに放射活性の32%が回収され、主  
400 に尿中 (25%)から回収された。糞からは3%しか回収されなかった。投与7日後の  
401 時点では3%が組織中から回収され、血液、骨、肝臓中にかなりの量のチウラムな  
402 いしはその代謝物が認められた。総回収率に投与量、性別の影響はみられなかつ  
403 た。投与したチウラムの約70%は未回収であり、CO<sub>2</sub>などの揮発性物質に代謝さ  
404 れて呼気中に排泄されたか、サンプリング期間中に糞あるいは尿中のバクテリア  
405 によって揮発性物質に分解されたと推察された (MAK 2007) (SIDS 2010)。
- 406 ・SD ラット (雌雄各5匹/群)に、2 mg/kg 体重/日のチウラムを14日間前投与後に<sup>14</sup>C  
407 チウラム (放射化学的純度: >98%)を単回経口投与した。96時間後までに放射活性  
408 の35~40%が尿中、2~5%が糞中、41~48%が呼気中に排泄された。12時間ま  
409 までに尿中および呼気中に速やかに排泄され、糞中への排泄は24時間後以降が主で

410 あり、性別の影響はみられなかった。96時間後にはすべての組織で放射活性が検  
411 出され、肝臓、血球、腎臓で高く、脳、血漿、骨格筋で低かった。総回収率は雄が  
412 85 %、雌が93 %であった (SIDS 2010)。

413 • SD ラット雄 (5匹/群)に1.5 mg/kg 体重の<sup>14</sup>C チウラム (純度: 92.4 %)を1回混餌投  
414 与した。投与72時間後までに、投与した放射活性の41 %が CS<sub>2</sub>および CO<sub>2</sub>の形で  
415 呼気中、38 %が尿中、20 %が糞中と消化管内に認められた。72時間後の時点では  
416 6 %が体内に残存しており、合計で105 %の放射活性が回収された。投与量の85 %  
417 がラットの全身循環中に吸収され、放射活性の胆汁を介した糞中排泄はないと推  
418 察された (MAK 2007)。

419 • SD ラット (性別不明、3匹)に2.1~2.5 mg/kg 体重の<sup>14</sup>C チウラム (純度: 98 %)を  
420 経口投与し、投与後96時間までサンプリングした。投与した放射活性の平均61 %  
421 が揮発性物質中に、25~45 %が尿中に回収され、総回収率は94 %であり、チウラ  
422 ムの多くは CO<sub>2</sub>、CS<sub>2</sub>、COS などの揮発性物質に代謝されると推察された (SIDS  
423 2010)。

424

#### 425 代謝

426 • チウラムは、CS<sub>2</sub>、硫化水素、ジメチルアミンなどの毒性物質に分解される。CS<sub>2</sub>  
427 はシトクロム P-450モノオキシゲナーゼ系により肝臓中で不安定な酸素中間体に  
428 代謝され、さらに硫黄原子、硫化カルボニル (COS)、二酸化炭素 (CO<sub>2</sub>)に自然に  
429 分解されるか、あるいは加水分解により硫黄原子、モノチオカルバメートになり、  
430 呼気中に COS と CO<sub>2</sub>、尿中に無機硫酸塩と有機硫黄化合物として排泄される。  
431 もしくは、ヒト、動物ともにアミノ酸との反応によってジチオカルバメートが生  
432 成される。すなわち、CS<sub>2</sub>および COS がそれぞれ内因性のグルタチオン型の TTCA  
433 (2-チオチアゾリジン-4-カルボン酸)および2-オキシチアゾリジン-4-カルボン酸と  
434 結合し、これらは尿中に排泄される。硫化水素は3つの経路、すなわち、酸化、メ  
435 チル化および金属タンパクまたはジスルフィド含有タンパク質との反応を介して  
436 代謝される。硫化水素の解毒のための主要な代謝経路は、肝臓での酸化である。  
437 硫化物の主要な酸化生成物はチオ硫酸塩で、これは硫酸塩に変換されて尿中に排  
438 泄される。また、メチル化経路も解毒経路として機能している。金属タンパク質  
439 との反応は、硫化水素の毒性の主要なメカニズムである。水素は、また、タンパク  
440 質中のジスルフィド架橋を減少させる。硫化水素は、主に硫酸 (フリーの硫酸塩ま  
441 たはチオ硫酸塩)として尿中に排泄され、また、一部はそのまま呼気中および糞便  
442 や放屁中に排泄される (SIDS 2010)。

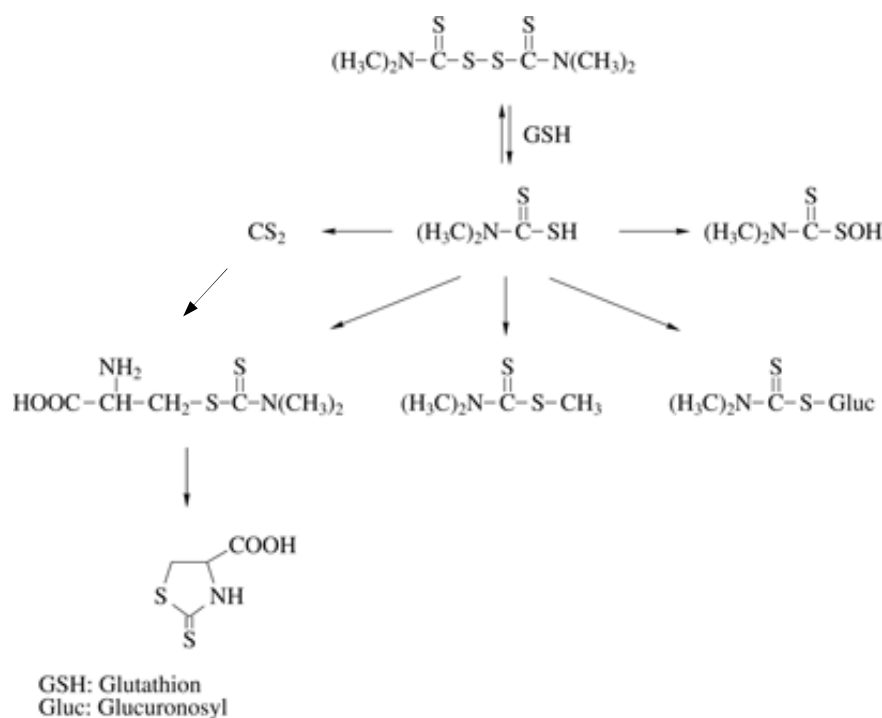
443 • ヒトの胃内の条件下、亜硝酸塩存在下でチウラムをインキュベートすると、9 %が  
444 ジメチルニトロソアミンに変換された (MAK 2007)。

445 • SD ラット雄に、15、30、60 mg/kg 体重のチウラム (純度: 99 %)を腹腔内投与し、  
446 CS<sub>2</sub>がチウラムの代謝物かどうかを調べた。CS<sub>2</sub>は、チウラム投与の約5時間後ま  
447 で呼気中に排泄され、その生成量はチウラムの投与量と相関し、また、フェノバ  
448 ルビタール前処理によって増加、非特異的シトクロム P-450阻害剤 SKF525-A (α  
449 -フェニル-α-プロピルベンゼン酢酸2- (ジエチルアミノ)エチル・塩酸塩)の前処理

450 によって減少した。さらに、チウラム投与の5、24時間後における肝ミクロソーム  
 451 および血清酵素活性の測定では、シトクロム P-450 およびベンズフェタミン N デ  
 452 メチラーゼ活性の低下が24時間後に、ソルビトール脱水素酵素および AST 活性の  
 453 上昇が5、24時間後にみられた。これらの結果から、CS<sub>2</sub>がチウラムの生体内の代  
 454 謝物であり、肝毒性の原因となる可能性が示唆された (SIDS 2010)。

455 • SD ラット (雌雄各2匹/群)に0、50、500、1,000 ppm (0、2.5、25、100 mg/kg 体  
 456 重/日に相当)のチウラム (純度不明)を9週間混餌投与後、<sup>14</sup>C チウラムを単回経口  
 457 投与した。24時間以内に投与した放射活性の60%がCS<sub>2</sub>として呼気中に、30%が  
 458 尿中に排泄された。尿中には5種類の極性代謝物が同定され、チオスルフェン酸が  
 459 投与した放射活性の10%、ジメチルジチオカルバミン酸のアラニン複合体が9%、  
 460 ジメチルジチオカルバミン酸のグルクロニド複合体が7%、CS<sub>2</sub>のアラニン誘導体  
 461 が3%、ジメチルジチオカルバミン酸のメチルエステルが2%であった。尿中にチ  
 462 ウラムの未変化体は検出されなかった。同定された代謝物から、チウラムはジメ  
 463 チルジチオカルバミン酸に結合するジスルフィドの還元を介して代謝され、それ  
 464 に続くチオール類の反応により、酸化、複合極性生成物ができると推察された。  
 465 チウラムの代謝経路を図-1に示す (MAK 2007)。

466 • SD ラット (性別不明、6匹/群)に、CYP1A1、2B1、2E1、3A2の選択的誘導のため、3-メチルコラントレン、フェノバルビタールおよびイソニアジドないしはプレグネノロン-16A-ニトリル (PCN)で前処置後、チウラム (純度: 99.9%)の0、0.1、0.5 mmol/kg 体重を腹腔内投与し、投与3、24時間後に肝臓と血液の酵素活性を調べた。3、24時間後とも、イソニアジドによる CYP2E1の誘導だけがチウラムによって抑制された。著者らは、誘導された CYP2E1によってチウラムが代謝されたことを示唆しており、肝障害を示す血中の ALT 活性の上昇がみられていることから、イソニアジドによって誘導された CYP2E1が、チウラムの代謝およびそれに伴う肝障害に関与していると考えている (Dalvi et al. 2002) (MAK 2007)。



476  
477  
478  
479  
480  
481  
482  
483  
484

図-1 チウラムの代謝経路 (MAK 2007一部改変)

(1) 実験動物に対する毒性

ア 急性毒性

致死性

実験動物に対するチウラムの急性毒性試験結果を以下にまとめる (産衛2008) (RTECS 2009) (SIDS 2010) (NIHS 2012)。

	マウス	ラット	ウサギ
吸入、LC <sub>50</sub>	情報なし	500 mg/m <sup>3</sup> /4H 4,420 mg/m <sup>3</sup> /4H 雄1,750 mg/ m <sup>3</sup> /4H 雌6,600 mg/ m <sup>3</sup> /4H	情報なし
経口、LD <sub>50</sub>	1,350 mg/kg 体重 1,500~2,000 mg/kg 体重 1,250 mg/kg 体重 雄:4,000 mg/kg 体重 雌:3,800 mg/kg 体重	560 mg/kg 体重 640 mg/kg 体重 雄:4,000 mg/kg 体重 雌:1,900 mg/kg 体重	210 mg/kg 体重 250 mg/kg 体重
経皮、LD <sub>50</sub>	情報なし	5,000 mg/kg 体重 (LDLo) > 1,000 mg/kg 体重 > 2,000 mg/kg 体重	1,000 mg/kg 体重 (LDLo) > 2,000 mg/kg 体重

485  
486  
487  
488  
489  
490  
491  
492  
493  
494  
495  
496  
497  
498

健康影響

- SD ラットと CD-1マウス (8~16匹/群)を用いたチウラムの単回経口投与による急性毒性試験で、死亡例のほとんどが投与後2~7日に死亡したが、2週目にも死亡例が認められた。マウスでは、高用量投与で歩行失調、多動に引き続き、活動性低下、筋緊張喪失、脱毛がみられた。ラット、マウスともに死亡前には呼吸困難と間代性痙攣がみられた (SIDS 2010)。
- SD ラット (雌雄各15匹/群)に0、5、150、600 mg/kg 体重のチウラムを単回経口投与し、試験終了後の剖検で、150 mg/kg 以上の群の雄で、対照群と比べて脳重量の低値 (3.64% および3.48%)がみられた。150 mg/kg 以上の群の雌の脳重量も対照群よりも低値 (3.65%、3.26%)であったが、有意な差ではなかった (SIDS 2010)。
- Alpk:APfSD 系ラット (雌雄各10匹/群)に、0、10、25、60、150 mg/kg 体重)のチウラム (純度: 98.7 %)を単回経口投与した (第1日)。軽度な体重減少が、

499 60 mg/kg 以上の群の雌雄で第8日、第15日に認められた。体重増加量の用量  
500 依存的な減少が、60 mg/kg 以上の群でみられた。摂餌量は第1週目の雄では  
501 60 mg/kg 以上の群で、雌では25 mg/kg 以上の群で減少が認められた。死亡  
502 率、一般状態、脳重量、剖検時の肉眼的観察には、チウラム投与の影響はみら  
503 れなかった (SIDS 2010)。

504

505 イ 刺激性および腐食性

- 506 ・ウサギ (系統、雌雄不明)の皮膚に対して、投与4時間後の観察では影響がみら  
507 れなかったが、24時間後には軽微な刺激性が認められた (MAK 2007)。
- 508 ・ウサギ (系統、雌雄不明)の眼に対して中等度の刺激性を有するとされ、ウサ  
509 ギの眼刺激性が100 mg/24 H で認められている (産衛 2008)。
- 510 ・ウサギ (系統、雌雄不明)の眼に対して刺激性が認められたが、15日後には回  
511 復した (MAK 2007)。

512

513 ウ 感作性

- 514 ・Hartley 系モルモット雄 (5匹/群)を用い、マキシマイゼーション試験を行っ  
515 た。4種類のチウラム感作群を、3%および10%のチウラム (コーン油中)で惹  
516 起した結果、48時間後の観察で、各々2および5匹 (皮内0.3%、貼付30%感作  
517 群)、3および4匹 (皮内0.1%、貼付10%感作群)、0および1匹 (皮内0.03%、  
518 貼付3%感作群)、1および0匹 (皮内0.01%、貼付1%感作群)に陽性反応が認め  
519 られた (MAK2007)。
- 520 ・Hartley 系モルモット雌を用いた追加のマキシマイゼーション試験 (感作: 皮  
521 内5%、貼付25%、惹起: 貼付0.5%および2%)では、いずれの惹起濃度にお  
522 いても10匹中4匹で陽性反応が認められた。この試験では、いくつかのジチオ  
523 カルバメート類との交差反応がみられた (MAK2007)。
- 524 ・モルモットを8匹しか使用していない記述の不十分なマキシマイゼーション  
525 試験で、皮内感作5%チウラム (フタル酸ジメチル中)、貼付感作25%チウラ  
526 ム (ワセリン中)では、陰性であった。また、感作動物3匹および対照動物2匹  
527 を非刺激性のチウラム調製液 (ワセリン中、詳細情報なし)で惹起した場合、  
528 48時間後に弱い反応がみられたが、著者らはアレルギー反応とは考えていな  
529 い (MAK2007)。
- 530 ・Pirbright White 系モルモットを5匹しか使用していない記述の不十分な試験  
531 で、感作に FCA (Freund's complete adjuvant)を用いた試験では、0.3%およ  
532 び1%のチウラムで惹起72時間後の平均反応が、各々1.2および1.9 (等級: 0~  
533 3)であった。さらに、チウラムとテトラメチルチウラムモノサルファイドの間  
534 に交差反応が認められた (MAK2007)。
- 535 ・OECD ガイドライン406と異なる独自プロトコルに従って実施したビューラ  
536 ー法による試験 (10%のチウラムの非刺激性プロピレングリコール懸濁液0.5  
537 mLを6時間閉塞パッチ感作、2週間後惹起)では、陽性反応は、用いた10匹の  
538 いずれのモルモットにも認められなかった (MAK2007)。



- 539           • CBA/Ca マウスを用いたチウラムの LLNA (局所リンパ節試験)で、3倍のリン  
540           パ球増殖を引き起こす濃度 (EC<sub>3</sub>値)は6 %であった (MAK2007)。  
541           • BALB/c マウス雌雄を用いた改良 LLNA で、チウラムはリンパ球増殖の濃度  
542           依存的な増加を引き起こし、EC<sub>3</sub>値は0.66 %であった。この試験系で、0.031 %  
543           ~0.25 %のチウラム処理ではリンパ球増殖の増加はみられなかった  
544           (MAK2007)。

545           エ 反復投与毒性 (生殖毒性、遺伝毒性、発がん性、神経毒性は別途記載)  
546           吸入ばく露

- 547           • 調査した範囲内では、報告はない。

548           経口投与/経皮投与/その他の経路等

- 549           経口投与/経皮投与/その他の経路等
- 550           • SD ラット (雌雄各10匹/群)に、飼料中0、50、500、1,000 ppm (0、2.5、25、  
551           50 mg/kg 体重/日)のチウラム (純度: 99.43 %)を13週間混餌投与した。体重、  
552           累積体重増加量、摂餌量の低下が500 ppm 以上の群の雌雄で認められた。赤  
553           血球数の低下が500 ppm 以上の群の雌雄で、MCH、白血球数の上昇が500  
554           ppm 以上の群の雌雄で、MCV の上昇が1,000 ppm 群の雌および500ppm 以  
555           上の群の雄で、好中球、リンパ球、単球の絶対数の上昇が1,000 ppm 群の雌雄  
556           で認められた。雌では、塩素の上昇が1,000 ppm 群、BUN の上昇が500 ppm  
557           以上の群で認められ、ヘモグロビン、ヘマトクリット、アルブミンの低下が500  
558           ppm 以上の群で認められた。雄では総タンパクの低下が500 ppm 以上の群で  
559           認められた。グルコースの低下が500 ppm 以上の群の雌雄で認められた。500  
560           ppm 以上の群では、最終体重の低下に伴って、肝臓絶対重量の低下が500 ppm  
561           以上の群の雌雄で、腎臓の相対重量の上昇が1,000 ppm 群の雌で認められた。  
562           剖検時の肉眼的観察では、一部のラットで非腺胃部にびらんが認められ、腸間  
563           膜リンパ節に散発的あるいは斑状の赤色部が認められた。病理組織学的検査  
564           では、500 ppm 以上の群の雌雄で非腺胃部の粘膜に、粘膜下炎症や浮腫を伴  
565           うびらん/潰瘍または粘膜過形成、あるいはその両方が限局性に認められた。  
566           腸間膜リンパ節では、うっ血が頻発したが、それ以外に異常はみられなかった。  
567           本試験の NOAEL は50 ppm (2.5 mg/kg 体重/日)であった (MAK 2007) (SIDS  
568           2010)。
- 569           • SD ラット雄 (20匹/群)に、飼料中0、0.05、0.1、0.25 % (0、30、58、132 mg/kg  
570           体重/日)のチウラムを13週間混餌投与した。すべての投与群で体重、摂餌量の  
571           減少が認められ、58 mg/kg 群で1匹、132 mg/kg 群で5匹が死亡した。58 mg/kg  
572           群で BUN、132 mg/kg 群で AST、ALT の軽度な上昇が認められた。132 mg/kg  
573           で精巣上体の異形精子細胞を伴う中等度の精細管変性が認められた。132  
574           mg/kg 群で精巣に変化が認められたこと、58、132 mg/kg 群で腎機能あるい  
575           は肝機能の異常を示唆する血液生化学的パラメーターの軽度な変化が認めら  
576           れたことから、チウラムのラットでの NOAEL は30 mg/kg 体重/日であった  
577           (SIDS 2010)。なお、MAK では、最低用量の30 mg/kg 群で体重、摂餌量の減  
578

579 少がみられたことから、LOAEL を30 mg/kg 体重/日としている (MAK2007)。  
580 ・ Wistar ラット雄 (25匹/群)に、0、5、10、25 mg/kg 体重のチウラム (純度:  
581 95 %)を90日間強制経口投与した。投与各群で死亡率の増加 (25~33%)が認め  
582 られた。下痢、流涎、鼻からの出血、軽度の歩行失調の増加が用量依存的に認め  
583 られた。体重増加量の減少が10 mg/kg 以上の群で認められた。精巣の相対  
584 重量の増加が25 mg/kg 群で認められた。生殖細胞の脱落を伴う精細管の変性、  
585 不活性精子、管腔内の壊死組織片の集簇など、精巣の変性変化が25 mg/kg 群  
586 で認められた。精巣ホモジネート中のコハク酸デヒドロゲナーゼおよび酸性  
587 ホスファターゼ活性の低下、ならびに LDH、ALP、グルコース-6-リン酸デヒ  
588 ドロゲナーゼおよびシアル酸の上昇が用量依存的に認められた。また、血清中  
589 コレステロールの上昇が用量依存的に認められた。MAK は NOAEL を5  
590 mg/kg 体重としている (MAK 2007)。

591 同系統のラットを用いたフォローアップ試験では、同じ投与量のチウラム  
592 (純度: 98 %)を、180日および360日間強制経口投与した。投与期間の延長に伴  
593 って、全ての投与群で症状の重篤化がみられ、体重増加量の減少が認められた。  
594 上記に示した精巣の病理組織学的変化は、時間および用量依存的であった。  
595 MAK は LOAEL を5 mg/kg 体重/日としている (MAK 2007)。

596 ・ SD ラット (雌雄各24匹/群)に、飼料中0、0.01、0.04、0.1 % (雄 : 0、5、20、  
597 52 mg/kg 体重/日、雌 : 0、6、26、67 mg/kg 体重/日)のチウラムを80週間混  
598 餌投与した。投与に関連した死亡はみられなかった。体重、摂餌量の減少が、  
599 雄は5 mg/kg 以上の群、雌は26 mg/kg 以上の群で認められた。雌の67 mg/kg  
600 群で後肢の麻痺に伴う脱毛、歩行失調が認められた。3、6、9、12、18、26週  
601 に実施した血液学的検査、投与終了時の血液生化学的検査では、重篤な変化は  
602 認められなかった。甲状腺、精巣の相対重量の高値が雄の52 mg/kg 群で、肝  
603 臓、脾臓、腎臓、甲状腺、卵巣、脳の相対重量の高値が雌の67 mg/kg 群、脾  
604 臓の相対重量の高値が雌の26 mg/kg 群で認められた。雄では、対照群ではみ  
605 られない膵臓への脂肪浸潤 (5 mg/kg 群 : 3/13匹、20 mg/kg 群 : 11/15匹、52  
606 mg/kg 群 : 14/16匹)が認められた。扁平上皮化生が、雄の52 mg/kg (4/16匹)、  
607 雌の67 mg/kg (3/11匹)でみられたが、この甲状腺病変の意義については不明  
608 であった。SIDS は、軽度な発育抑制と膵臓への脂肪浸潤から、LOAEL を5  
609 mg/kg 体重としている (SIDS 2010)。

610 ・ Wistar ラット (雌雄各32匹/群)に、0、0.05、0.5、5、50 mg/kg 体重/日のチウ  
611 ラム (純度: 99.4 %)を2年間混餌投与した。死亡率には投与の影響はみられな  
612 かった。50 mg/kg 群の雌雄で、体重、摂餌量、心臓、肝臓、脾臓の絶対およ  
613 び相対重量の増加、腎臓および脳の絶対重量の減少、生化学的検査では、BUN  
614 の上昇が認められた。50 mg/kg 群の雄でコレステロール値の低下、雌で赤血  
615 球、ヘモグロビン量の減少が認められた。胃の非腺胃部の刺激性変化および炎  
616 症は、2年の投与終了時に全てのラットでみられた。5 mg/kg 以上の群の雌で  
617 は血漿カルボキシルエステラーゼ活性の低下が認められた。著者は NOAEL  
618 を5 mg/kg/体重/日とした。ACGIH は、胃の刺激性変化の結果から LOAEL を

619 0.05 mg/kg 体重、その他のエンドポイントからは、NOAEL を0.5 mg/kg 体  
620 重と判断している (Knapek et al. 1989)(MAK 2007)(ACGIH 2014)。なお、  
621 MAK は、ヘモグロビン量と臓器重量の結果から、NOAEL を5 mg/kg 体重/日  
622 としている(MAK 2007)。

- 623 • Wistar ラット (雌雄各64匹/群)に、飼料中0、3、30、300 ppm (雄：0、0.1、  
624 1.2、11.6 mg/kg 体重/日、雌：0、0.1、1.4、13.8 mg/kg 体重/日)のチウラム  
625 (純度: 98.7 %)を104週間混餌投与した。投与期間の最後の8週間における死亡  
626 率が雌の30、300 ppm 群で軽度に上昇したが、これは高頻度に認められた下  
627 垂体腫瘍の発生と関連するものであった(発生率は対照群と比べて低く、また、  
628 高週齢のラットでしばしば認められるものであることから、総発生率は、全て  
629 の群で同等であると判断された)。300 ppm 群では、雌雄とも投与初期に対照  
630 群と比べて10 %以上の体重減少および30 %以下の摂餌量減少がみられた。雌  
631 雄とも対照群の摂餌量は、その後は回復傾向がみられ、対照群と比べて雄は  
632 8.4 %、雌は11.0%少ないだけであった。雌の300 ppm 群でヘマトクリット値、  
633 ヘモグロビン量、赤血球数に軽度な減少傾向がみられ、雄では赤血球数に軽度  
634 な減少傾向がみられた。軽度な ALT の上昇がすべての投与群の雌雄で認めら  
635 れた。300 ppm 群の雄で、AST の上昇、腎臓の絶対重量、筋肉(下腿三頭筋)  
636 の絶対および相対重量の減少が認められた。また、雌では、甲状腺の絶対重量  
637 の増加が30 ppm 以上の群でみられ、これらの群では AST の上昇も認められ  
638 た。肝臓、腎臓および筋肉の絶対重量の減少が、雌の300 ppm 群で認められ  
639 た。雌の組織学的検査では、下腿三頭筋の萎縮と変性が300 ppm 群で認めら  
640 れ、これらは坐骨神経の萎縮と変性に伴う二次的な変化と推察された。その他、  
641 300 ppm 群では、雄の心臓で心筋病変の進行、雌の腎臓で慢性腎症の発生頻  
642 度の低下が認められた。SIDS では、NOAEL は3 ppm (0.1 mg/kg 体重/日)と  
643 している。MAK では、NOAEL は、30 ppm (雄は1.2 mg/kg 体重/日、雌は  
644 1.4 mg/kg 体重/日)としている (MAK2007) (SIDS 2010)。
- 645 • F344ラット (雌雄各50匹/群)に、飼料中0、0.05、0.1 % (雄：0、18、39 mg/kg  
646 体重/日、雌：0、20、42 mg/kg 体重/日)のチウラムを104週間混餌投与し、投  
647 与終了後、8週間観察した。生存率にはチウラム投与群と対照群との間に差は  
648 みられなかった。体重増加量と摂餌量の減少が0.1 %群で認められた。雄の血  
649 液生化学的検査では、肝機能障害を示す変化が認められた。種々の非腫瘍性病  
650 変が対照群を含む全群で観察されたが、肝臓も含め、いずれもチウラム投与に  
651 起因した病変ではなかった。MAK は体重減少の結果から、NOAEL を18  
652 mg/kg 体重/日としている (MAK 2007) (SIDS 2010)。
- 653 • SD ラット (雌雄各60匹/群)に、飼料中0、30、150、300 ppm (雄0、1.5、7.3、  
654 15 mg/kg 体重/日、雌 0、1.8、8.9、19 mg/kg 体重/日)のチウラム (純度: 97.5 %)   
655 を104週間混餌投与した。体重、摂餌量の減少が、150 ppm 以上の群の雌雄で  
656 認められた。赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値の減少および MCV、  
657 MCH の高値が150 ppm 以上の群の雌で認められた。卵巣重量の減少が300  
658 ppm 群で認められた。病理組織学的検査では、脾臓(脂肪症/脂肪浸潤、[多巣性](#)

659 の腺房萎縮)が150 ppm 以上の群で、肝臓の髓外造血の亢進が150 ppm 以上の  
660 群の雄および300 ppm 群の雌で、脾臓の髓外造血の亢進が150 ppm 以上の群  
661 の雌で認められた。これらの結果から、NOAEL は雌雄とも30 ppm (雄、1.5  
662 mg/kg 体重；雌1.8 mg/kg 体重)であった (SIDS 2010)。

- 663 • ICR マウス (雌雄各10匹/群) に、雄は0、54、108、201 mg/kg 体重/日、雌は  
664 0、62、118、241 mg/kg 体重/日のチウラム (純度: 97.5 %)を28日間混餌投与  
665 した。用量に依存した摂餌量および体重の減少が認められた。LOAEL は54  
666 mg/kg 体重/日であった (MAK 2007)。
- 667 • ICR マウス (雌雄各50匹/群)に、雄は飼料中0、15、150、300 ppm (0、3、24、  
668 50 mg/kg 体重/日)、雌は飼料中0、15、300、600 ppm (0、3、57、112 mg/kg  
669 体重/日)のチウラム (純度: 97.5 %)を2年間混餌投与した。死亡率の増加はみ  
670 られなかった。体重および摂餌量の減少が、中間用量と高用量群で認められた。  
671 一般状態では、皮膚 (主に耳介)の糜爛と発赤が、雄は中間用量と高用量群、雌  
672 は高用量群のみで認められた。病理組織学的検査では、網膜萎縮、膀胱の表  
673 層性移行上皮における細胞質内タンパク様滴が中・高用量群の雌雄で認めら  
674 れた。また、皮膚の壊死および化膿性炎症が中・高用量群の雌雄で、非腺胃部  
675 の角質増殖が高用量群の雄および中・高用量群の雌で、脾臓の色素増加と副腎  
676 皮質内部の色素減少が中・高用量群の雌で認められた。SIDS および MAK は、  
677 体重減少が認められたことから、NOAEL を15 ppm (3 mg/kg/日に相当)とし  
678 ている (MAK 2007) (SIDS 2010)。
- 679 • ビーグル犬 (雌雄各1匹/群)に、0、3、13、50 (3週目からは37.5) mg/kg 体重/  
680 日のチウラムをカプセルで4週間経口投与した。摂餌量の用量依存的な減少が  
681 みられ、それぞれ12 %、29 %、92 %であった。13 mg/kg 以上の群では、体  
682 重増加量が15 %減少し、血小板数およびビリルビンの上昇、リンパ球数、赤  
683 血球数、ヘモグロビン量およびヘマトクリット値の低下が認められた。50/37.5  
684 mg/kg 群の雄では、ALT、AST および ALP 活性の上昇、臓器重量の減少およ  
685 び類洞細胞の増殖と色素沈着を伴う肝細胞の変性が認められた。MAK は、  
686 NOAEL を3 mg/kg 体重/日としている (MAK 2007)。
- 687 • ビーグル犬 (雌雄各4匹/群)に、雄は0、2.2、6.9、12 mg/kg 体重/日、雌は0、  
688 2.3、7.3、13 mg/kg 体重/日のチウラム (純度: 98.7%)を13週間混餌投与した。  
689 摂餌量および体重の減少が雄の高用量群、摂餌量の減少が雌の中用量以上の  
690 群で認められた。赤血球数、総タンパクおよびアルブミン量の減少が全ての投  
691 与群で認められた。ヘモグロビン量およびヘマトクリット値の減少が雌の高  
692 用量群で、血小板の減少が雄の中用量以上の群で認められた。コレステロール  
693 の増加が中用量以上の群の雌雄で認められた。肉眼的および組織学的検査で  
694 は、投与に関連した変化は認められなかった。MAK は LOAEL を雄は2.2  
695 mg/kg 体重/日、雌は2.4<sup>注</sup> mg/kg 体重/日としている (MAK 2007) (<sup>注</sup>2.3のミ  
696 スタイプと考えられる)。
- 697 • ビーグル犬 (雌雄各6匹/群、4~5ヵ月齢)に、飼料中0、30、90、250 ppm (雄：  
698 0、0.84、2.6、7.4 mg/kg 体重/日、雌：0、0.90、2.5、7.2 mg/kg 体重/日)のチ

699 ウラム (純度: 97.5 %)を52週間混餌投与した。赤血球数の減少が250 ppm 群  
700 の雄で、総タンパクの低値、コレステロールの高値が90 ppm 以上の群の雄と  
701 250 ppm 群の雌で、アルブミンの低値が250 ppm 群の雌雄で認められた。肝  
702 臓の絶対重量の増加が90 ppm 以上の群の雄、肝臓の相対重量の増加が30 ppm  
703 以上の群の雄と250 ppm 群の雌で、肝/脳重量比の増加が250 ppm 群の雄で認  
704 められた。これらの変化は、チウラムに対する適応応答と思われる。以上の結  
705 果から、NOAELは、雄は0.84 mg/kg 体重/日、雌は2.5 mg/kg 体重/日であっ  
706 た (SIDS 2010)。

707 ・ ビーグル犬 (雌雄各4匹/群)に、0、0.4、4、40 mg/kg 体重/日のチウラム (純  
708 度: 98.7 %)をゼラチンカプセルで104週間経口投与した。40 mg/kg 群では雌  
709 雄とも、投与開始から11週目までに悪心、嘔吐、流涎、間代性痙攣、貧血など  
710 の著しい症状が認められた。眼底出血、縮瞳、網膜の落屑などが認められた。  
711 4 mg/kg 群の雌雄でも悪心、嘔吐、流涎が頻繁にみられ、雌の1匹では37週目  
712 から間代性痙攣が認められた。ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、赤血球数  
713 の減少が4 mg/kg 以上の群の雌雄で認められた。40 mg/kg 群の雌雄で ALP 活  
714 性、総コレステロールの上昇がみられ、試験後半にはAST、ALTも高値を示  
715 した。4 mg/kg 群では、総コレステロールおよびALTの高値が雌雄とも認め  
716 られたが、雄の総コレステロールは有意ではなかった。病理組織学的検査では、  
717 4 mg/kg 群で肝細胞壊死が雄2匹、雌1匹に、近位尿細管の腫脹と空胞化が雌2  
718 匹に認められた。40 mg/kg 群で肝臓の小葉中心部の肝細胞萎縮および巣状壊  
719 死を伴う脂肪変性が雄2匹、雌3匹に、クッパー細胞の色素 (ヘモジデリン)沈  
720 着が雄1匹、雌2匹に、近位尿細管の腫脹と空胞化が雌2匹に、甲状腺のC細胞  
721 の過形成が雌雄各1匹に、網膜病変が雄2匹、雌3匹に認められた。中枢および  
722 末梢神経の病理学的変化は認められなかった。SIDS および MAK は NOAEL  
723 を0.4 mg/kg/日としている (MAK 2007)(SIDS 2010)。

724  
725 オ 生殖毒性

726 吸入ばく露

727 ・ 調査した範囲内では、報告はない。

728  
729 経口投与/経皮投与/その他の経路等  
730 生殖能

731 ・ Wistar ラット雄 (25匹/群)に、0、5、10、25 mg/kg 体重のチウラム (純度:  
732 95 %)を90日間経口投与した。精巣の相対重量の増加が25 mg/kg 群で認めら  
733 れた。生殖細胞の脱落を伴う精細管の変性、不活性精子、管腔内の壊死組織片  
734 の集簇など、精巣の変性変化が25 mg/kg 群で認められた。精巣ホモジネート  
735 中のコハク酸デヒドロゲナーゼおよび酸性ホスファターゼ活性の低下、なら  
736 びにLDH、ALP、グルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼおよびシアル酸の上  
737 昇が用量依存的に認められた (MAK 2007)。

738 同系統のラットを用いたフォローアップ試験では、同じ投与量のチウラム

739 (純度: 98 %)を、180日および360日間強制経口投与した。上記に示した精巢の  
740 病理組織学的変化は、低用量群 (5 mg/kg 群)でも認められ、その程度は時間  
741 および用量依存的であった (Mishra et al.1993) (MAK 2007)。

- 742 • Swiss マウス雄に150 mg/kg 体重のチウラム (純度75 %)を7週間混餌投与し  
743 た優性致死試験で、対照群と比べて着床前胚損失の誘発および着床後胚死亡  
744 数の増加が認められた。MAK では、含有されている不純物の影響を除外する  
745 ことはできないことから、チウラム単独の作用か否かは不明であったとコメ  
746 ントされている (MAK 2007)。
- 747 • 90日齢の Long-Evans ラット雌の排卵に対するチウラムの影響を、無処置の  
748 発情前期の雌に、9時、11時、13時または18時に12、25、50 mg/kg 体重のチ  
749 ウラム (純度: 98 %)を単回腹腔内投与して調べた。50 mg/kg を11時あるいは  
750 13時に投与したすべてのラットで排卵がブロックされた。25 mg/kg 群の11時  
751 投与ですべてのラットで排卵がブロックされた。排卵した卵母細胞数には、対  
752 照群とチウラム投与群との間に差はみられなかった。チウラムの50 mg/kg 群  
753 では全ての無処置ラットで LH サージがブロックされたが、このサージは25  
754 mg/kg 群では、60 %の雌でブロックされただけであった。血清中エストラジ  
755 オールには、対照群と50 mg/kg 群との間に差はみられなかった。以上の結果、  
756 チウラムは、LH サージが始まる前の感受期に投与すると、LH サージをブロ  
757 ックし、それに続く排卵を抑制した (SIDS 2010)。
- 758 • チウラムによって排卵を遅延させた後の繁殖能を調べた。90日齢の Long-  
759 Evans ラット雌の発情前期に50 mg/kg 体重のチウラム (純度: 98 %)を13時に  
760 腹腔内投与し、その日の夜に交配した。チウラムで誘発した排卵遅延群では、  
761 妊娠匹数と産児数が減少した。胎児に形態的な異常はみられなかった。チウラ  
762 ム投与によって排卵が遅延しなかったラットでは、妊娠匹数、産児数に変化は  
763 見られなかった。従って、妊娠結果に対する影響は、排卵遅延に伴うものであ  
764 り、チウラムの直接作用ではない。排卵遅延の雌では、妊娠7日と11日におけ  
765 る一腹あたりの生存胎児数が減少したが、着床数は対照群と差はみられなか  
766 った。排卵遅延群では、妊娠11日の頭長、頭殿長、体節数などの平均発達スコ  
767 アも減少しており、生存胎児に発育遅延がみられた。以上の結果、比較的低下  
768 量のチウラムの単回投与では排卵遅延に伴う排卵数および着床数に変化はな  
769 いが、その他の妊娠パラメーターに影響がみられた (SIDS 2010)。
- 770 • SD ラット (雌雄各26匹/群/世代)に飼料中0、20、60、180 ppm のチウラム (純  
771 度: 99.4 %)を2世代にわたって混餌投与した。少なくとも F0は交配の90日前  
772 から、F1は交配の81日前から投与を開始した。20、60、180 ppm 群の F0、  
773 F1の交配前におけるチウラムの平均摂取量は、それぞれ1.4~1.8、4.2~5.4、  
774 12.2~16.4 mg/kg 体重/日であった。体重減少が、F0の親世代では180 ppm 群、  
775 F1の親世代では60 ppm 以上の群の雌雄で認められた。また、F0の雌 (F1a 世  
776 代)の妊娠および授乳期間に180 ppm 群で体重減少が認められた。この体重減  
777 少は有意であったが、軽度なものであった (授乳0日を除き、10 %以下)。F0  
778 の雌 (F1b 世代)の妊娠および授乳期間には体重減少はみられなかった。F1の

779 雌 (F2a 世代)では、妊娠および授乳期間に軽度ではあるが有意な体重減少が  
780 180 ppm 群で認められた。摂餌量の減少が、180 ppm 群の F0および F1親世  
781 代の雌雄で認められた。生殖に関する NOAEL は、投与に関連した変化が認  
782 められなかったことから180 ppm (雄は12.2~14.9 mg/kg 体重、雌は14.0~  
783 16.4 mg/kg 体重)であった。出生児の NOAEL は、授乳期間を通じて出生児の  
784 体重減少が180 ppm (F0)および60 ppm 以上 (F1)で認められたことから20  
785 ppm (雄は1.4~1.7 mg/kg 体重、雌は1.6~1.8 mg/kg 体重)であった (SIDS  
786 2010)。

787 • SD ラット (雌雄各26匹/群)を用いた2世代生殖毒性試験を実施した (OECD  
788 毒性試験ガイドライン416準拠)。F0の雄は0、1.5、2.9、8.9 mg/kg 体重/日、  
789 雌は0、2.3、4.6、14.0 mg/kg 体重/日のチウラム (純度: 97.6 %)を81日間混餌  
790 投与した。3腹を検査に供した。1番目の腹は、離乳後から交配開始までの105  
791 日間、雄は0、1.8、3.8、11 mg/kg 体重/日、雌は0、2.4、5.1、16 mg/kg 体重  
792 /日を混餌投与した。摂餌量の減少が中間および高用量群で認められ、体重増  
793 加量および出生児体重の減少が高用量群で、F0、F1世代とも認められた。母  
794 動物の全身毒性の NOAEL は1.5 mg/kg 体重/日、出生児に対する NOAEL は  
795 2.9 mg/kg 体重/日、親動物の受精能および生殖毒性に対する NOAEL は11  
796 mg/kg 体重/日であった (MAK 2007)。

797 • SD ラットに、雄は0、0.05、0.1、0.25 % (0、30、58、132 mg/kg 体重/日)、  
798 雌は0、0.04、0.2 % (0、30、96 mg/kg 体重/日)のチウラムを混餌投与した。  
799 各群20匹の離乳児の雄は、無処置雌との交配前に少なくとも13週間投与した。  
800 未交配雌は20匹ずつの群に分け、少なくとも14日間投与し、無処置雄と交配  
801 した。交配開始後は、全ての雌に対照飼料を与えた。雌雄とも平均体重および  
802 摂餌量の抑制が見られた。132 mg/kg 群の雄の70 %が死亡し、これらのラッ  
803 トの剖検では脂肪の消失が観察された。雄では、生殖能力の低下が132 mg/kg  
804 群で、雌では性周期の発情休止期の延長が96 mg/kg 群、着床数および産児数  
805 の減少が30 mg/kg 群で認められた。母動物の産児数が減少したことから、チ  
806 ウラムは30 mg/kg/日以上投与量で生殖能に対して悪影響を及ぼすと考えら  
807 れた (SIDS 2010)。

808

#### 809 発生毒性

810 • SD ラット (雌、10~32匹/群)に、0、40、90、136、164、200 mg/kg 体重/日)  
811 のチウラムを妊娠6日~15日まで (200 mg/kg 群は妊娠6日または7日~12日  
812 まで)経口投与した。母動物の妊娠期間中の平均体重増加量および摂餌量の減  
813 少が全ての投与群で認められた。着床数の減少が164 mg/kg 以上の群で、吸  
814 収胚の増加およびそれに伴う胎児数の減少が136 mg/kg 以上の群で、胎児体  
815 重の減少が全ての投与群で認められた。136 mg/kg 群では、ドーム型頭蓋、水  
816 頭症、胸骨分節未骨化、上後頭骨不完全骨化、椎体の分離、椎体の浅裂などの  
817 異常が認められた。胎児の死亡、体重減少、異常発生率の上昇から、LOAEL  
818 は40 mg/kg 体重/日であった (SIDS 2010)。



- 819
- 820 • SD ラット雌 (25匹/群)に0、7.5、15、30 mg/kg 体重/日のチウラム (純度:99.0  
821 ~99.8 %)を妊娠6日~15日まで経口投与した。母動物の体重増加抑制および  
822 胎盤重量の軽度な減少が全ての投与群で、胎児体重の軽度な減少が15 mg/kg  
823 以上の群で認められた (いずれも背景データの範囲内)、30 mg/kg 群では胎児  
824 体重の減少が認められた。胎児の低体重に伴う発育遅延ならびに骨化遅延が、  
825 30 mg/kg 群で認められた。胚・胎児毒性の NOAEL は7.5 mg/kg 体重/日であ  
826 った。母動物体重と胎盤重量の減少が低用量群 (7.5 mg/kg 群)で認められた  
827 ことから、母動物毒性の LOAEL は7.5 mg/kg 体重/日であった (MAK 2007)。
  - 828 • SD ラット雌 (27~28匹/群)に、0、2.3、11.5、43.5 mg/kg 体重のチウラム (純  
829 度: 98.6 %)を妊娠6日~15日まで混餌投与した。摂餌量の減少が11.5 mg/kg 群、  
830 体重増加量および摂餌量の減少が43.5 mg/kg 群で認められた。胎児の胸骨の  
831 変異が11.5 mg/kg 群で認められ、胎児体重の減少、骨化遅延および胸骨と椎  
832 骨の骨格変異が43.5 mg/kg 群で認められた。MAK は母動物の NOAEL は2.3  
833 mg/kg 体重としている (MAK 2007)。
  - 834 • 日本白色種ウサギ雌に、0、1、4、16 mg/kg 体重/日のチウラムを妊娠6日~18  
835 日まで強制経口投与し、母動物および胎児への影響を検討した結果、16 mg/kg  
836 で胚・胎児の死亡率は増加したが、催奇形性は認められなかった (産衛 2008)。
  - 837 • NZW ウサギ雌 (3匹/群)に、0、1、5、7.5、10、20、40、80 mg/kg 体重のチ  
838 ウラム (純度: 99.1 %)を妊娠7日~19日まで経口投与した。体重の軽度な増加  
839 抑制が1 mg/kg 以上の群、着床後胚損失の軽度な増加が10 mg/kg 以上の群で  
840 認められた。死亡率の増加、一腹の全胚の吸収 (2匹の雌)、着床後胚損失の明  
841 らかな増加が20 mg/kg 以上の群で認められた (MAK 2007)。
  - 842 • SD ラット雌 (24匹/群)に、飼料中0、20、45、90 ppm のチウラム (純度: 99.6 %)  
843 を妊娠3日~出産後20日まで混餌投与した。妊娠3日~妊娠19日までのチウラ  
844 ムの平均摂取量は0、1.4、3.7、7.2 mg/kg 体重/日であった。出生児は生後4日  
845 に雌雄各5匹に調整した。高用量群の母動物で投与期間中に認められた主な症  
846 状は、眼瞼閉鎖および振戦であり、皮膚の蒼白、眼球蒼白、不整呼吸も認めら  
847 れた。90 pp 群の母動物では、体重の低値および摂餌量の減少が認められた。  
848 母動物の剖検では、90 ppm 群で脾臓腫大、肝臓の退色、腎臓の退色、腸間膜  
849 リンパ節のうっ血、下部消化管の暗色内容物が認められた。脳重量には対照群  
850 と投与各群との間に差はみられなかった。以上の結果、神経毒性についての  
851 LOAEL は90 ppm (7.2 mg/kg 体重/日)、母動物に対する NOAEL は45 ppm  
852 (3.7 mg/kg 体重/日)であった (SIDS 2010)。

852

#### 853 カ 遺伝毒性

- 854 • *In vitro* でチウラムは、ネズミチフス菌および大腸菌を用いた複数の復帰突然  
855 変異試験において S9 mix 添加の有無にかかわらず陽性であった。ヒトリンパ  
856 球を用いたコメット試験は S9 mix 添加の有無にかかわらず陽性、ヒトおよび  
857 ラットの精巣細胞を用いた DNA 鎖切断試験では S9 mix 非添加でいずれも陽  
858 性、不定期 DNA 合成試験は、ヒトリンパ球では S9 mix 添加で陽性、S9 mix



859 非添加で陰性であったが、ラット肝細胞では陰性であった。姉妹染色分体交換  
 860 試験は、S9 mix 添加の有無にかかわらずヒトリンパ球では陽性、CHO 細胞  
 861 では陰性であった。V79チャイニーズハムスター細胞を用いた HPRT 試験は  
 862 複数の試験で S9 mix 添加の有無にかかわらず陰性であった。チャイニーズハ  
 863 ムスター卵巣 (CHO)細胞を用いた染色体異常試験は、1試験における S9 mix  
 864 添加での陽性を除いて複数の試験で陰性であった。ヒトリンパ球を用いた小  
 865 核試験は、S9 mix 添加の有無にかかわらず陽性であった (MAK 2007) (SIDS  
 866 2010)。

- 867 • *In vivo* でチウラムは、マウスに経口投与したコメット試験およびマウススポ  
 868 ットテストは陰性であった。マウスあるいはチャイニーズハムスターに経口  
 869 投与あるいは腹腔内投与した小核試験は、一部の試験を除き陰性であった。マ  
 870 ウスに経口投与した染色体異常試験は、精母細胞で polyploidy の増加がみら  
 871 れ、精原細胞では陽性と陰性の結果が得られている。マウスを用いた優性致死  
 872 試験は陽性であったが、純度75%のチウラムが使用されており、MAK (2007)  
 873 ではチウラムの単独の作用か否かは不明であるとしている。ショウジョウバ  
 874 エの伴性劣性致死試験は陽性であった (MAK 2007) (SIDS 2010)。

875

試験方法		使用細胞種・動物種・S9添加の有無・濃度	結果
<i>In vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537 大腸菌WP2 <i>uvrA</i>  5~1,500 µg/plate (±S9) (純度: 99.4)	+
		ネズミチフス菌 TA100、TA1535  1~100 µg/ plate (-S9)	+
		1~1,000 µg/plate (+S9)	+
		TA1537、TA1538  1~100 µg/plate (-S9)	-
		1~1,000 µg/plate (+S9)	-
		TA98  10-1,000 µg/plate (-S9) 1~1,000 µg/plate (+S9)	- -

	<p>ネズミチフス菌 TA100、TA1535</p> <p>3.75~240 µg/plate (±S9) +</p> <p>TA98、TA102、TA1537、TA1538</p> <p>≤1,000 µg/plate (±S9) -</p> <p>大腸菌WP2 <i>uvrA</i></p> <p>≤1,000 µg/plate (±S9) +</p> <p>大腸菌WP2</p> <p>≤1,000 µg/plate (+S9) +</p> <p>≤1,000 µg/plate (-S9) -</p> <p>(純度: 99.7 %)</p>	
	<p>ネズミチフス菌 TA100、TA1535</p> <p>50~200 µg/plate (±S9) +</p> <p>TA98、TA1538</p> <p>≤1,000 µg/plate (-S9) -</p> <p>≤1,000 µg/plate (+S9) +</p> <p>TA102、TA1537</p> <p>≤1,000 µg/plate (±S9) -</p> <p>(純度: 98 %)</p>	
	<p>ネズミチフス菌 TA100、TA1535</p> <p>10~1,000 µg/plate (+S9) +</p> <p>10~20 µg/plate (-S9) +</p> <p>TA98、TA102、TA1537、TA1538</p> <p>≤1,000 µg/plate (±S9) -</p>	
コメント 試験	<p>ヒトリンパ球</p> <p>0.1~8 µg/mL (±S9) +</p> <p>(純度: 99.7 %)</p>	
DNA鎖切 断試験 (アルカリ 溶出法)	<p>ヒト精巣細胞</p> <p>2.4~24 µg/mL (-S9) +</p> <p>ラット精巣細胞</p> <p>2.4~72 µg/mL (-S9) +</p> <p>(純度: &gt;96 %)</p>	
不定期 DNA合成 試験	<p>ヒトリンパ球</p> <p>5~50 µg/mL (-S9) -</p> <p>5~50 µg/mL (+S9) +</p> <p>(純度: 98 %)</p>	

		ラット肝細胞、 0.03~10 µg/ml (純度: 100 %)	-
姉妹染色 分体交換 試験	ヒトリンパ球	5~25 µg /mL (-S9) 5~25 µg /mL (+S9) (純度: 98.7 %)	- +
	ヒトリンパ球	1.2~2,000 µg /mL (±S9)	+
	CHO細胞	0.024~0.24 µg /mL (±S9)	-
HPRT試 験	V79チャイニーズハムスター細胞	1~10 µg /mL (-S9)、10~56 µg /mL (+S9) (純度: 100 %)	-
	V79チャイニーズハムスター細胞	0.2~1.6 µg /mL (±S9)	-
	V79チャイニーズハムスター細胞	1~8 µg /mL (-S9)、0.8~15 µg /mL (+S9) (純度: 80 %)	-
染色体異 常試験	CHO-K1細胞	0.003~0.05 µg /mL (-S9) 0.2~3.0 µg /mL (+S9) (純度: 99.82 %)	- -
	CHO細胞	0.003~0.023 µg /mL (-S9) 0.2~1.5 µg /mL (+S9) (純度: 99.7 %)	- -
	CHO細胞	0.0075~0.348 µg /mL (-S9) 0.0075~0.348 µg /mL (+S9) (純度: 99.7 %)	- +
	小核試験	ヒトリンパ球	0.5~24 µg/ml (±S9) (純度: 99.7 %)
<i>In vivo</i>	コメット 試験	マウス 300 mg/kg体重、8または12日間経口投与、末梢 血リンパ球、脾臓細胞 (純度: 99.7 %)	-

マウススポットテスト	NMRIマウス雄 75、750 mg/kg体重、経口投与 (純度: 98.7 %)	-		
小核試験	NMRIマウス雄 (3匹/群)、脾細胞 100~900 mg/kg体重、4日間経口投与、300 mg/kg体重、8または12日間経口投与 (純度: 99.7 %)	-		
	CD-1マウス (雌雄各5匹/群)、骨髄細胞 38~377 mg/kg体重、腹腔内投与 (純度: 99.8 %)	-		
	Swiss Albinoマウス (雌雄不明)、骨髄細胞 100~200 mg/kg体重、腹腔内投与	-		
	Swiss Albinoマウス雄、骨髄細胞、 25~100 mg/kg体重、腹腔内投与 (純度: 75 %)	+		
	B6C3F1マウス (雌雄各5匹/群)、骨髄細胞 12.5~50 mg/kg体重、腹腔内投与	24h	-	
		48h	+	
		37.5 mg/kg体重、腹腔内投与	24h	-
			48h (雄)	+
(純度: 99.7 %)				
F1交雑系マウス雄 (15匹/群)、骨髄細胞 100 mg/kg体重、腹腔内投与 (純度: 80 %)	+			
チャイニーズハムスター (雌雄不明、4匹/群)、 骨髄細胞 100~500 mg/kg体重、腹腔内投与	-			
染色体異常試験	Swiss Albinoマウス雄、80~320 mg/kg体重 3日間経口投与、60日後に精母細胞を検査 (Poly-Ploidy)	+		
	NMRIマウス、精原細胞 75~750 mg/kg体重、単回経口投与	-		
	Swiss Albinoマウス、精原細胞 80~320 mg/kg体重、経口投与	+		
優性致死試験	Swiss Albinoマウス雄 (20匹/群)、生殖細胞、 150 mg/kg体重、8週間混餌投与 (純度: 75 %)	+		
伴性劣性致死試験	ショウジョウバエ 0.11~5 mg/mL、混餌	+		

- : 陰性 + : 陽性

877  
878  
879  
880  
881  
882  
883  
884  
885  
886  
887  
888  
889  
890  
891  
892  
893  
894  
895  
896  
897  
898  
899  
900  
901  
902  
903  
904  
905  
906  
907  
908  
909  
910  
911  
912  
913  
914  
915  
916

キ 発がん性

吸入ばく露

- ・ 調査した範囲内では、報告はない。

経口投与/経皮投与/その他の経路等

- ・ SD ラット (雌雄各24匹/群)に、飼料中0、0.01、0.04、0.1% (雄：0、5、20、52 mg/kg 体重/日、雌：0、6、26、67 mg/kg 体重/日)のチウラムを80週間混餌投与した結果、対照動物でみられる自然発生腫瘍の発生や潜伏期間にチウラム投与による変化はみられなかった (SIDS 2010)。
- ・ Wistar ラット (雌雄各32匹/群)に、0、0.05、0.5、5、50 mg/kg 体重/日のチウラム (純度：99.4%)を2年間混餌投与した結果、発生した腫瘍の種類および発生率にチウラム投与による変化は認められなかった (MAK2007)。
- ・ Wistar ラット (雌雄各64匹/群)に、飼料中0、3、30、300 ppm (雄：0、0.1、1.2、11.6 mg/kg 体重/日、雌：0、0.1、1.4、13.8 mg/kg 体重/日)のチウラム (純度：98.7%)を104週間混餌投与した。乳腺の線維腺腫の発生率の低下が雌の高用量群でみられた。皮膚腫瘍の発生抑制が雌の中用量以上の群でみられた。その他の腫瘍は認められなかった (MAK2007) (SIDS 2010)。
- ・ F344系ラット (雌雄各50匹/群)に、飼料中0、0.05、0.1% (雄：0、18.3、39.2 mg/kg 体重/日、雌：0、20.2、42.3 mg/kg 体重/日)のチウラムを104週間混餌投与し、投与終了後、8週間観察した。チウラム投与群のみに低頻度で認められた白血病、下垂体腺腫、甲状腺のC細胞腺腫を除き、種々の自然発生腫瘍の発生に投与の影響はみられなかった (MAK 2007) (SIDS 2010)。
- ・ SD ラット (雌雄各60匹/群)に、飼料中0、30、150、300 ppm (雄、0、1.5、7.3、15 mg/kg 体重/日；雌、0、1.8、8.6、19 mg/kg 体重/日)のチウラム (純度：97.5%)を104週間混餌投与した結果、トレンド解析で肝細胞腺腫 (雌雄)、甲状腺C細胞腺腫 (雌雄)に有意な増加傾向がみられたと報告されているが、個々の群と対照群との比較では有意差は認められなかった。甲状腺C細胞がんの発生の増加もみられなかった (SIDS 2010)。
- ・ ICR マウス (雌雄各50匹/群)に、雄は飼料中0、15、150、300 ppm (0、3、24、50 mg/kg 体重/日)、雌は飼料中0、15、300、600 ppm (0、3、57、112 mg/kg 体重/日)のチウラム (純度：97.5%)を2年間混餌投与した結果、病理組織学的検査でチウラムによって誘発された腫瘍は認められなかった (MAK 2007)。
- ・ Beagle イヌ (雌雄各4匹/群)に、0、0.4、4、40 mg/kg 体重/日のチウラム (純度：98.7%)をゼラチンカプセルで104週間 経口投与した結果、腫瘍病変はみられなかった (MAK 2007) (SIDS 2010)。

ク 神経毒性

吸入ばく露

- ・ 調査した範囲内では、報告はない。

917  
918  
919  
920  
921  
922  
923  
924  
925  
926  
927  
928  
929  
930  
931  
932  
933  
934  
935  
936  
937  
938  
939  
940  
941  
942  
943  
944  
945  
946  
947  
948  
949  
950  
951  
952  
953  
954  
955  
956

経口投与/経皮投与/その他の経路等

- Wistar ラット (雌雄各12匹/群)に、飼料中0、100、300、1,000、2,500 ppm (0、4.9、15、49、125 mg/kg 体重/日)のチウラムを65週間混餌投与した。125 mg/kg 群の全動物が17週目までに死亡した。その他の群で死亡例は認められなかった。脱力、歩行失調、色々な程度の後肢麻痺が15および49 mg/kg 群で認められた。組織学的検査では、脳幹と小脳の石灰化および四肢の筋肉の異栄養性変化が認められた。NOAEL は、4.9 mg/kg 体重/日であった (MAK2007)。
- SD ラット (雌雄各24匹)に、実験1では飼料中0、0.01、0.04、0.1% (雄：5.3、20.4、52.0 mg/kg 体重/日、雌：6.1、25.5、66.9 mg/kg 体重/日)のチウラムを80週間混餌投与した。実験2 (雌のみ)では、約65.8 mg/kg 体重/日のチウラムを36週間混餌投与した。実験1では、66.9 mg/kg 群の雌の24匹中8匹で歩行失調および四肢の麻痺が認められた。また、脱髄、軸索変性、坐骨神経の神経束におけるマクロファージの浸潤などの病理組織学的変化も認められ、運動神経のニッスル小体消失、核濃縮、神経膠細胞集合を伴っていた。実験2においても、65.8 mg/kg 群の24匹中4匹で歩行失調と麻痺が認められ、他の9匹では、尾を持ち上げた時に後肢を握る行動が認められた。重度の歩行失調を示した1匹では、神経伝導を測定できず、筋電図検査で運動単位機能の消失がみられた。このラットの病理組織学的検査の結果は、傷害の主要部位が末梢神経であることを示していた。また、チウラム投与により行動異常が起り、歩幅と両足間の角度の減少といった後肢の歩行パターンの変化が認められた。これらのラットでは、ジャンプ/クライム能検査では、より強い衝撃が必要であり、低い高さしかクリアすることができなかった。オープン・フィールド試験では、歩行失調を認めなかったラットでは雌雄とも自発運動の亢進が認められた (SIDS 2010)。
- SD ラット (雌雄各15匹/群)に、雄には0、1.74、7.26、28.63 mg/kg 体重/日、雌には0、2.04、8.07、31.82 mg/kg 体重/日のチウラム (純度: 98.76%)を混餌投与した亜慢性神経毒性試験で、体重増加量の減少が、高用量群で雄の28.63 mg/kg (33.5%)、雌の31.82 mg/kg (35.2%)とも認められた。機能観察総合評価 (FOB、Functional observational battery)では、活動性亢進および立ち上がり回数が増加が、28.63 mg/kg 群の雄で8週および13週目に認められた。8.07 mg/kg 以上の群の雌でも同様の変化が認められた。雌雄の最高用量群の剖検および病理組織学的検査では、投与に関連した異常は認められなかった。以上の結果から、NOAEL は、雌で2.04 mg/kg/日、雄で7.26 mg/kg/日であった (SIDS 2010)。

(2) ヒトへの影響 (疫学調査および事例)

ア 急性毒性

- 調査した範囲内では、報告はない。

957           イ 刺激性および腐食性

958           ・ チウラムの過剰のばく露で粘膜の紅斑や蕁麻疹を伴う皮膚刺激性、上気道の  
959           炎症、および結膜炎が認められた (ACGIH 2014)。

960

961           ウ 感作性

962           ・ 1992年～1999年にかけてドイツの皮膚科情報ネットワーク (IVDK)に属する  
963           33施設から情報を得て、食品加工会社において職業病としてのアレルギー性  
964           接触皮膚炎を疑う873例についてパッチテストの解析を行った。873例の内訳  
965           は、製パン業340例、調理師403例、製肉業130例であった。最終的にアレルギー  
966           性接触皮膚炎と診断された従事者数は213例 (24.4%)であった。アレルゲン  
967           との関係を詳細に分析したところ、全被験母集団と比較して食品加工会社の  
968           従事者は、ゴムの加硫促進剤として用いられたチウラム混合物への感受性が  
969           4.9% (全被験母集団2.6%)と有意に高い結果を示した。食品加工従事者にお  
970           いてゴム手袋を介したチウラムの影響が示唆された (産衛 2008)。

971           ・ ゴムに対する感作性は、チウラムによって最もよく起こるとされているが、ゴ  
972           ム手袋による化学物質ばく露集団2,933人で、チウラム誘導体による感作の頻  
973           度は82人 (2.8%)と報告されている (産衛 2008)。特に、チウラム混合物に対  
974           して強い反応がみられた患者 (チウラム混合物に対する陽性反応がトリプル  
975           ポジティブの5人中3人、ダブルポジティブの27人中7人)では、1%の亜鉛ジエ  
976           チルジチオカルバメート (ワセリン中)に対する陽性反応も認められた  
977           (MAK 2007)。

978           ・ チウラムによるアレルギー性接触皮膚炎を診断するため、リンパ球芽球化試  
979           験を実施した報告によると、チウラム混合物のパッチテストに陽性を示し、テ  
980           トラメチルチウラムモノスルフィド単独、またはテトラメチルチウラムモノ  
981           スルフィドとチウラムの両方に感作された患者の末梢血単核細胞が有意に増  
982           殖反応を示した (産衛 2008)。

983           ・ 農薬としてチウラムを散布、あるいはチウラムが残留する農産物に接触する  
984           ことによる影響として接触皮膚炎が報告されている (産衛 2008)。

985           ・ コルネットやトランペットを演奏する12歳の少年に、繰り返す口唇の腫脹が  
986           出現し、楽器ケースを介するチウラムとの接触が疑われた (産衛 2008)。

987           ・ チウラム系化合物は加硫工程で熱分解してジチオカルバメート系化合物にな  
988           るという報告もある。市販ゴム製品を分析したところ、チウラム系化合物は検  
989           出されず、ジチオカルバメート系化合物のみが検出されたという。ゴム皮膚炎  
990           28例についてパッチテストを行った結果では、チウラム系化合物であるチウ  
991           ラム6/28、テトラメチルチウラムモノスルフィド8/28、テトラエチルチウラム  
992           ジスルフィド6/28と高い陽性率を示した。この患者のうち2名は多重感作され  
993           ており、チウラム系、ジチオカルバメート系のいずれにも陽性反応を示した。  
994           チウラム系、ジチオカルバメート系ともジアルキルアミノ基を持っており、両  
995           化合物とも陽性反応を示す傾向が認められたため、ジアルキルアミノ部分が  
996           抗原決定に関与し、交叉反応を引き起こす可能性が示唆された。このため、チ

- 997 ウラム自体ではなく、熱分解して生成したジチオカルバメート系化合物が間  
998 接的にチウラムの影響を示している可能性もある (産衛 2008)。
- 999 • ゴム製造工場労働者の内、24.5 %がアレルギー性疾患に罹患しており、9.3 %  
1000 が皮膚のアレルギーで、2.8 %が気管支喘息であったとしている。アレルギー  
1001 性疾患患者の14.1 %が複数の化学物質アレルギーの皮膚テスト陽性であった  
1002 (産衛 2008)。
- 1003 • アーヘン (ドイツ)の皮膚科クリニックにおいて1980年～1986年および1987  
1004 年～1993年に行った合計6,942人の試験では、1 %チウラム (ワセリン中)に対  
1005 する陽性反応が、それぞれ1 %および2 %で認められた (MAK 2007)。
- 1006 • 1980年～1982年の調査では、3,332人中、ゴム成分の混合物の少なくとも1種  
1007 類に対して158人の患者で、チウラム類の混合物に対しては73人の患者で陽性  
1008 反応が認められた。検査した患者255人のうち19人ではチウラムに対して陽性  
1009 反応が認められた (MAK 2007)。
- 1010 • チウラム類の混合物に対して陽性反応を示す22人の患者のうち、17人につい  
1011 て個々の成分に対する反応を調べたところ、5人が0.25 %あるいは1.0 %チウ  
1012 ラムに対して陽性反応を示した (MAK 2007)。
- 1013 • 1981年～1988年に実施した一連のゴム成分に対する調査では、316人の患者  
1014 のうち3.8 %に0.25 %あるいは1.0 %チウラムに対する陽性反応が認められた。  
1015 また、317人の患者のうち8.8 %でチウラム類の混合物に対する陽性反応が認  
1016 められた (MAK 2007)。
- 1017 • スペインの病院で1978年～1988年に行った調査では、686人の患者で、ゴム  
1018 成分の少なくとも1種類に対して陽性反応が認められた。また、チウラム類の  
1019 混合物に対しては569人、チウラムに対しては344人で陽性反応が認められた。  
1020 同じ病院で1989年～1993年に実施した調査では、建設労働者の患者408人中  
1021 97人がチウラム類の混合物に対して陽性を示した。また、検査した185人の患  
1022 者のうち54人が1 %チウラムに対して陽性であった (MAK 2007)。
- 1023 • ポルトガルの試験では、1977年～1982年に行ったチウラム類の混合物のパッ  
1024 チテストで、4,564人の患者のうち203人 (4.5 %)に陽性反応が認められた。チ  
1025 ラム単独に対する陽性反応が85人中18人で認められた (MAK 2007)。
- 1026 • IVDK の病院で、1990年～1993年に約21,000人の患者のうち2,260人でチウ  
1027 ラム混合物およびその構成成分の検査を実施した。222人の患者でチウラム混  
1028 合物に対する陽性反応がみられ、それらのうち87人 (39.2 %)で0.25 %チウラ  
1029 ム (ワセリン中)に対する陽性反応が認められた。チウラムだけに対する反応  
1030 は11人で認められた (MAK 2007)。
- 1031 • IVDK の病院において、1995年～2001年に、約2,000人の職業上の接触性皮膚  
1032 炎患者のパッチテストで検査可能であったゴム成分の中で、チウラム類が最  
1033 も高頻度で陽性反応を示し、チウラム混合物に対しては1,916人中12.9 %が、  
1034 チウラムに対しては1,420人中7.1 %が陽性反応を示した。検査を行った全チ  
1035 ラム類に対する陽性反応の年間の頻度は、12.8 %～20.9 %であった (MAK  
1036 2007)。



- 1037
- 1038
- 1039
- 1040
- 1041
- 1042
- 1043
- 1044
- 1045
- 1046
- 1047
- 1048
- 1049
- 1050
- 1051
- 1052
- 1053
- 1054
- 1055
- 1056
- 1057
- 1058
- 1059
- 1060
- 1061
- 1062
- 1063
- 1064
- 1065
- 1066
- 1067
- 1068
- 1069
- 1070
- 1071
- 1072
- 1073
- 1074
- 1075
- 1076
- ・ イタリアの病院で、1994年～1998年に、手や腕の接触性皮膚炎を発症した健康サービス従事者360人に対して、パッチテストを実施した。少なくとも1種類の陽性反応が72人の患者で認められ、15人はチウラム混合物に対して、3人は0.25 %チウラムに対して陽性反応を示した (MAK 2007)。
  - ・ IVDK の病院で1994年～1996年に実施した、チウラム混合物を使用している建設労働者489人とチウラムを使用している患者144人のパッチテストでは、それぞれ31人 (6.3 %)および12人 (8.3 %)で陽性反応が認められた。年齢補正したチウラム陽性反応の発生率は、建設作業非従事の男性では1,499人中の3.1 %であったのに対し、男性建設作業員では8.7 %であった (MAK 2007)。
  - ・ ポーランドの病院では、1970年～1987年に検査した15,410人の患者のうち269人 (1.8 %)、1994年～1996年に検査した5,374人のうち84人 (1.6 %)でチウラムに対する陽性反応が認められた。最も反応の頻度が高かったのは、1979年～1985年に検査したゴム工場の労働者 (4.8 %)および冶金工と機械工 (4.5 %)であった (MAK 2007)。
  - ・ IVDK の病院における1992年～2000年までの82,561人の患者の検査結果と既往歴に関する記録の[レトロスペクティブ](#)解析では、ゴム工場の従業員で構成される小グループでチウラム混合物に対する反応の頻度の明らかな上昇 (47人中6人で陽性反応)が認められた。健康福祉関連の雇用者 (医師や歯科医師、医療助手、看護師、介護福祉士)および建設作業員で、チウラム混合物に対する陽性反応頻度の5 %～6.7 %の上昇が認められた。しかしながら、この試験ではチウラムに対する反応については調べられていない。

著者らは1992年～1995年に健康な従業員に対するパッチテストを実施し0.25 %チウラム (ワセリン中)に対する陽性反応が検査した813人のうちの6.1 %で認められ、この期間中、チウラム混合物に対する陽性反応は、検査した2,197人のうち6.7 %で認められたとしている (MAK 2007)。
  - ・ 英国で1983年～1998年に医療従事者に対して実施した試験では、チウラム混合物に対する陽性反応が高頻度 (約12 %)に認められた。チウラムの検査結果については報告がない (MAK 2007)。
  - ・ 接触性皮膚炎に関する他の報告では、靴のインサートや殺虫剤中のチウラムへのばく露との関連性を指摘している (MAK 2007)。
  - ・ チウラム混合物に陽性反応を示す患者の約1/5は、ジチオカルバメートに陽性を示し、ジチオカルバメートに感受性を示すほとんどの患者がチウラム混合物に対しても陽性反応を示した (MAK 2007)。
  - ・ アンタビュースとして使用されるテトラエチルチウラムジスルフィドの感作後、チウラムとの交差反応が報告されている。しかし、多くのチウラム類がしばしば同時ばく露されることから、陽性交差反応は、最初の感作に付随して起こりうる (MAK 2007)。
  - ・ ボランティアにおけるマキシマイゼーション試験で、25人中4人で陽性がみられた (25 %チウラムで5回感作、10 %チウラムで惹起)。一方、次の2試験では、23人および25人のボランティアのうち、それぞれ1人だけに陽性がみられた。

1077 さらに試験では、10%チウラムで3、5、10あるいは15回の感作を行ったが、  
1078 惹起後の陽性反応は、それぞれ25人中0人、25人中0人、22人中2人、18人中  
1079 6人であった (MAK 2007)。

1080 ・ ゴム工場でのアレルギー性の接触性皮膚炎に関する報告では、チウラムばく  
1081 露と関連性があるとされている。チウラムを含む薬用せっけん、処理した植物  
1082 への接触、ゴム製手袋の着用についての報告もある (ACGIH 2014)。

1083  
1084 エ 反復ばく露毒性 (生殖毒性、遺伝毒性、発がん性、神経毒性は別途記載)

1085 ・ 3年以上チウラムの製造に従事していた223人の労働者 (男性42人、女性181  
1086 人)では、対照群の193人と比べて、咳、眼刺激、胸部痛、頻脈、皮膚病変、肝  
1087 機能障害の発現率の上昇が認められた。チウラムにばく露されている労働者  
1088 で動悸、速脈、めまい、低血圧などの症状がみられ、アルコール不耐性が認め  
1089 られた (MAK 2007)。

1090  
1091 オ 生殖毒性

1092 ・ 作業時間中の30%から90%にチウラムにばく露された妊娠中の労働者 (人数  
1093 不明)で、後期妊娠中毒症の人数、妊娠33週～37週における尿中エストリオ  
1094 ル量の減少および早産、流産数とばく露量およびばく露期間との間に相関関  
1095 係が認められた。胎児の心電図異常が、30%の妊婦で認められた。著者らは、  
1096 チウラムとその代謝物である CS<sub>2</sub>が、銅含有モノアミノオキシダーゼあるい  
1097 はセルロプラスミンの阻害を介して、セロトニン量を増加させたためとして  
1098 いる。MAK は、非ばく露対照者のデータがないこと、統計学的評価が実施さ  
1099 れていないこと、ばく露あるいは調査した人数、正確なばく露量やばく露期間、  
1100 同時期にばく露された他の化合物の情報がないことから、この試験は評価に  
1101 使用できないとしている (MAK 2007)。

1102  
1103 カ 遺伝毒性

1104 ・ チウラムやジメチルジチオカルバミン酸亜鉛、テトラエチルチウラムジスル  
1105 フイドなどにばく露された勤務歴3～12年のゴム製造工場の労働者の末梢血  
1106 リンパ球を調べたところ、ばく露のないコントロールと比較し、ばく露期間に  
1107 関わらず染色体の損傷やギャップが有意に増加した (産衛 2008)。

1108  
1109 キ 発がん性

1110 ・ 調査した範囲内では、報告はない。

1111  
1112 発がんの定量的リスク評価

1113 ・ (IRIS) (WHO/AQG-E 2000) (WHO/AQG-G 2005) (CalEPA 2011)に、ユニ  
1114 ットリスクに関する情報なし (2016/08/01検索)。

1115  
1116 発がん性分類

1117 IARC : グループ3 (IARC 1991)  
1118 根拠 : チウラムの発がん性に関してヒトの報告はない。動物において経口投  
1119 与で腫瘍の発生率の増加はみられていない。ラットに亜硝酸塩との併用で  
1120 経口投与した場合、鼻腔の腫瘍発生率の増加がみられた。以上から、チウ  
1121 ラムの発がん性に関してヒトにおいても動物においても十分な証拠はな  
1122 いとされた。  
1123 産衛学会 : 情報なし (産衛 2015)  
1124 EU CLP : 情報なし (EU CLP) (2016/08/01検索)  
1125 NTP 13<sup>th</sup> : 情報なし (NTP 2014)  
1126 ACGIH : A4 (ACGIH 2014)

1127  
1128 ク 神経毒性  
1129 ・ 調査した範囲内では、報告はない。

1130  
1131 (3) 許容濃度の設定

1132 ACGIH TLV-TWA : 0.005 ppm (0.05 mg/m<sup>3</sup>) 可吸入画分および蒸気 (2014年  
1133 設定)、DSEN (2014年設定)、A4 (1996年設定) (ACGIH 2014)

1134 根拠 : チウラムは、急性毒性は低～中程度、刺激性は軽～中等度であり、皮膚感  
1135 作性が動物モデルとヒトの両方で認められた。チウラムの各種遺伝毒性試験  
1136 において、遺伝毒性を示すデータが得られている。げっ歯類の長期混餌投与  
1137 試験では、腫瘍の増加は認められなかった。生殖に関するエンドポイントに  
1138 ついても変化はみられず、胎児についても感受性が高いとは思われない。刺  
1139 激性が労働者で報告されているが、チウラムばく露の影響を示す信頼できる  
1140 データはない。そこで、TLV は、動物の反復投与試験のデータから算出した。  
1141 ラットとイヌでは、13週間～2年間の反復投与における全身毒性の NOEL は  
1142 約0.5 mg/kg 体重であった。1試験で胃への刺激性が0.05 mg/kg 体重で認め  
1143 られ、これが最も低い用量であったが、他の試験では認められなかったこと、  
1144 組織障害の程度は軽微であったことから、このデータは算出に使用しなかつ  
1145 た。経口、吸入とも完全に吸収されると仮定すると、経口投与の0.5 mg/kg 体  
1146 重は、吸入投与の3.5 mg/m<sup>3</sup>に相当する。TLV-TWA 0.05 mg/m<sup>3</sup> (可吸入画分  
1147 および蒸気)は、全ての有害作用を防ぐのに十分な量である。経皮急性毒性の  
1148 データから Skin 表記は必要がないが、DSEN 表記は、ヒトおよび動物のチ  
1149 ウラムばく露に関係した経皮感作の報告に基づき勧告される。ラットおよび  
1150 マウスの生涯混餌投与で腫瘍の発生増加はみられていない。したがってチウ  
1151 ラムは A4 (ヒト発がん性因子として分類できない)が割り当てられた。RSEN  
1152 表記および TLV-STEL を勧告する十分なデータはない。

1153  
1154 日本産業衛生学会 : TLV (TWA) : 0.1 mg/m<sup>3</sup> (2008年提案)、感作性物質 (皮膚  
1155 第1群) (産衛 2015)

1156 根拠 : ヒトに関する報告は少なく、許容濃度が算定できる結果が十分得られて

1157 いない現状から、動物実験の結果を用いざるをえなかった点、経口ばく露量  
1158 をそのまま吸入ばく露にあてはめた点、チウラムとテトラメチルチウラムモ  
1159 ノスルフィドの性質が多少異なる点等、不確実な問題は残るが、一方で  
1160 NOAELではなく、NOELを元にチウラムの許容濃度を考えるとすれば、か  
1161 なり厳しい値になることも予想される。従って、NOELの範囲0.03~0.15  
1162 mg/m<sup>3</sup>の中間の値を取って、TLV (TWA)0.1 mg/m<sup>3</sup>とするのが妥当と判断し  
1163 た。アレルギー性接触皮膚炎についての報告は多く、ヒトにおける影響の結  
1164 果を総合して、皮膚感作性物質第1群と判断される。呼吸器のアレルギー症状  
1165 についての報告もあるが、まだ十分検討されているとは言えず、気道感作性  
1166 物質の分類は現段階では困難と思われる。発がん性に関しては、まだ十分に  
1167 検討されているとは言えず、今回は、発がん性について考慮せず、慢性毒性、  
1168 生殖毒性の結果からのみ提案を行った(産衛 2008)。

1169  
1170 DFG MAK : 1 mg/m<sup>3</sup>、Sh、妊娠リスクグループ C (2006年設定) (MAK 2015)  
1171 根拠：多くの試験がチウラムの純度を正確に測定しないで行われてきた。これ  
1172 らの試験は評価に使用できない。したがって、評価は純度を正確に記載され  
1173 た結果のみで行った。サルモネラ菌の変異原性試験で、チウラムはTA100と  
1174 TA1535株に突然変異を起こした。*In vitro*でDNA鎖切断およびSCEだけ  
1175 でなく染色体異常がみられた。*In vivo*でDNA鎖切断がマウスリンパ球でみ  
1176 られたが、小核試験は、細胞傷害性を示した用量で陽性であった1試験を除い  
1177 て陰性であった。多くの2年間の試験でチウラムは、ラット、マウスおよびイ  
1178 ヌに腫瘍を誘発しなかった。したがって、チウラムは発がん性カテゴリーに  
1179 分類されない。イヌにおいて4 mg/kg 体重以上で、悪心、嘔吐、流涎および  
1180 ALP 活性と血清コレステロールの増加がみられた。雌では、赤血球数、ヘマ  
1181 トクリットおよびヘモグロビン値が減少し、ALT 活性が増加した。近位尿細  
1182 管における腫脹と空胞化が観察された。雄では、肝臓の絶対および相対重量  
1183 が増加し、肝細胞の変性がみられた。最も感受性の高い種としてイヌの全身  
1184 毒性のNOAELは0.4 mg/kg 体重/日であった。イヌのNOAELから、職場の  
1185 気中濃度は2.8 mg/m<sup>3</sup>と算出できる(体重70kg、吸入空気量を10 m<sup>3</sup>、100%  
1186 保持と仮定)。したがって、MAK値は1 mg/m<sup>3</sup>が設定される。2002年に、チ  
1187 ウラムはピークばく露限度カテゴリーII、エクスカージョンファクター1と分  
1188 類された。ピークばく露限度カテゴリーIIが保持される。MAK値を1mg/m<sup>3</sup>  
1189 に下げた結果、エクスカージョンファクターは1から2に変更される。ラット  
1190 における発生毒性のNOAELは、7.5および10 mg/kg 体重/日(ヒトにおいて  
1191 53 mg/m<sup>3</sup>および70 mg/m<sup>3</sup>に相当)であり、ウサギのNOAELは、5および10  
1192 mg/kg 体重/日(ヒトにおいて35および70 mg/m<sup>3</sup>に相当)である。これらの  
1193 NOAELとMAK値1 mg/m<sup>3</sup>の差は、妊娠リスクグループC分類の根拠とし  
1194 て十分大きい。1996年のDocumentation以降に発表された臨床知見は、チ  
1195 ウラムが接触アレルギーとしてリスクを起こし続けていることを示してい  
1196 る。いくつかのタイプの職場で、ばく露がチウラム類(チウラムを含む可能

1197 性が最も高い)に対する感作性を起こし、標準シリーズのチウラムミックスに  
1198 陽性の患者の大多数はチウラムにも陽性を示した。動物実験の結果は一貫し  
1199 ていないが、ほとんどの結果はチウラムの接触感作性を確認している。した  
1200 がって、チウラムは”Sh”と指定され続ける。チウラムの呼吸器感作性を確認  
1201 したヒトまたは動物の知見がないので、チウラムは再び”Sa”に指定されない。  
1202 モデル計算による皮膚を介した吸収量 (約0.05mg)は、MAK 値の吸入による  
1203 吸収量 (10 mg)と比較し無視できる。皮膚適用後の急性毒性は低い。した  
1204 がってチラムは”H”と指定されない。*In vitro*でのインディケーター試験は遺伝  
1205 毒性を示しているが、遺伝子突然変異は *in vitro* でみられていない。純度の  
1206 高いチウラムの *in vivo* の遺伝毒性はみられていない。小核試験は、対照の  
1207 ばらつきの大きさと細胞毒性レベルの用量においてみられた唯一の陽性結  
1208 果を除いて、陰性であった。マウスの生殖細胞において染色体異常の誘発は  
1209 みられなかった。したがって、チウラムは生殖細胞変異原性カテゴリーに分  
1210 類されない (MAK 2007)。

1211

1212 NIOSH REL : TWA 5 mg/m<sup>3</sup> (NIOSH)

1213 OSHA PEL : TWA 5 mg/m<sup>3</sup> (OSHA PEL)

1214

1215 引用文献

- (ACGIH 2014) American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) : TLVs and BELs with 7th Edition Documentation. (CD-ROM 2014)
- (CalEPA 2011) California EPA: “Hot Spots Unit Risk and Cancer Potency Values” (updated 2011)  
(<http://oehha.ca.gov/media/downloads/crn/appendixa.pdf>)
- (Dalvi et al. 2002) Effect of cytochrome P450 inducers on the metabolism and toxicity of thiram in rats. Vet Human Toxicol 44: 331–333 (2002)
- (EU CLP) The European Chemicals Agency (ECHA): Harmonised classification - Annex VI of Regulation (EC) No 1272/2008 (CLP Regulation)  
(<http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/cl-inventory/view-notification-summary/11526>)
- (Guy RH and Potts RO, 1993) Penetration of industrial chemicals across the skin: a predictive model. Am J Ind Med 23: 711-719 (1993)
- (IARC 1991) Agents Classified by the IARC Monographs. vol 53. Thiram (1991)  
(<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol53/>)

- (IRIS) U.S. Environmental Protection Agency. Integrated Risk Information System (IRIS). A-Z List of Substances ([https://cfpub.epa.gov/ncea/iris\\_drafts/simple\\_list.cfm](https://cfpub.epa.gov/ncea/iris_drafts/simple_list.cfm))
- (Knapek et al. 1989) Knapek R, Kobes S, Kita K, Kita I. Chronic toxicity of thiram in rats. Z Gesamte Hyg. 35:358-60 (1989).
- (MAK 2007) Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG:ドイツ学術振興会) : The MAK Collection for Occupational Health and Safety, Thiram [MAK Value Documentation, 2007]
- (MAK 2015) Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG): List of MAK and BAT Values 2015
- (Mishra et al. 1993) Testicular toxicity of thiram in rat: morphological and biochemical evaluations. Ind Health 31: 59–67 (1993)
- (NIHS 2012) 国立医薬品食品衛生研究所 (NIHS)安全情報部 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
- (NIOSH) NIOSH : NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards. Thiram (<http://www.cdc.gov/niosh/npg/default.html>)
- (NTP 2014) National Toxicology Program (NTP):13th Report on Carcinogens (2014)  
(<http://ntp.niehs.nih.gov/pubhealth/roc/roc13/index.html>)
- (OSHA PEL) Occupational Safety and Health Administration (OSHA) : OSHA Occupational Chemical Database (<https://www.osha.gov/chemicaldata/chemResult.html?recNo=253>)
- (RTECS 201) National Institute for Occupational Safety & Health (NIOSH:米国国立労働安全衛生研究所) : Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) (CD 版 : 最新版) RTECS® Search
- (Short RD et al. 1976) Developmental toxicity of ferric dimethyldithiocarbamate and bis (dimethylthiocarbamoyl) disulfide in rats and mice. Toxicol Appl Pharmacol 35: 83–94 (1976)
- (SIDS 2010) Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) : SIDS Initial Assessment Report For SIAM 30 (2010)  
(<http://webnet.oecd.org/hpv/ui/Default.aspx>)
- (WHO/AQG-E 2000) WHO “Air Quality Guidelines for Europe : Second Edition” , (2000)  
(<http://www.euro.who.int/document/e71922.pdf>)
- (WHO/AQG-G 2005) WHO “Air Quality Guidelines – global update 2005  
([http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO\\_SDE\\_PHE\\_OEH\\_06.02\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_SDE_PHE_OEH_06.02_eng.pdf))

- (Wilschut A et al., 1995) Estimating skin permeation. The validation of five mathematical skin permeation models. Chemosphere 30: 1275-1296 (1995)
- (化工日 2015) 化学工業日報社：16615の化学商品 (2015)
- (経産省 2016) 経済産業省：一般化学物質等の製造・輸入数量 (H26年度実績)
- (産衛 2008) 日本産業衛生学会 (JSOH)：[許容濃度の暫定値 \(2008 年度\)の提案理由](#)、チウラム、産業衛生学雑誌50巻5号194-199 (2008)
- (産衛 2015) 日本産業衛生学会 (JSOH)：許容濃度の勧告 (2015年度)、産業衛生学雑誌57巻4号146-172 (2015)

別添4：標準測定分析法

1217 物質名：テトラメチルチウラムジスルフィド（別名チウラム）

化学式：C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> S <sub>4</sub>		分子量：240.43	CASNo：137-26-8
許容濃度等：		物性等：	
日本産業衛生学会	0.1 mg/m <sup>3</sup>	比重：1.29	
OSHA	設定なし	沸点：242℃	
NIOSH	設定なし	融点：155-156℃	
ACGIH TWA	0.05 mg/m <sup>3</sup> (IFV)	蒸気圧：0.0023 Pa (25℃)	
		形状：無色の結晶	
別名 チラム、チウラム			
サンプリング		分析	
サンプラー：PTFEろ紙 サンプリング流量：2.0 L/min サンプリング時間：6時間（720 L） 保存性：添加量0.072 µg～144 µgであれば、冷蔵（4℃）で5日間保存可能 ブランク：検出せず		分析方法：高速液体クロマトグラフ（HPLC）分析法 脱着：メタノール3.0 mL振とう脱着30分間。その後超純水1.0 mL添加（4.0 mL定容） 測定機器：UltiMate-3000（DIONEX製） カラム：InertSustain C-18（5 µm4.0×250 mm） カラム温度：40℃ 移動相：アセトニトリル：水＝（55：45） 流速：0.7 mL/min 検出器：UV 272 nm 注入量：50 µL 検量線：0.0053～36.02 µg/mL 上記範囲で直線性が得られている	
精度			
脱着率：	0.072 µg (0.0001 mg/m <sup>3</sup> ) 98.9%		
	144 µg (0.2 mg/m <sup>3</sup> ) 101.7%		
	(2.0 L/min 6時間通気)		
添加回収率：	0.036 µg (0.00005 mg/m <sup>3</sup> ) 86.2%		
	0.072 µg (0.0001 mg/m <sup>3</sup> ) 98.9%		
	0.72 µg (0.001 mg/m <sup>3</sup> ) 105.7%		
	144 µg (0.2 mg/m <sup>3</sup> ) 101.7%		
	(2.0 L/min 6時間通気)		
検出下限（3SD）	1/500 E濃度まで測定可能	定量法：絶対検量線法	
	0.0054 µg/mL	リテンションタイム：7.46分	
	0.00003 mg/m <sup>3</sup> （720 L採気時）		
	0.001 mg/m <sup>3</sup> （20 L採気時）		
定量下限（10SD）	1/500E濃度まで測定可能		
	0.018 µg/mL		
	0.0001 mg/m <sup>3</sup> （720 L採気時）		
	0.0036 mg/m <sup>3</sup> （20 L採気時）		
適用：個人ばく露濃度測定、作業環境測定			
妨害：確認されていない			
参考文献：			
1) チウラム：産業衛生学雑誌50巻 2008年発行			
2) 職場のあんぜんサイト：製品安全データシート p. 1-6（改定2012年3月30日）			
3) NIOSH Method No.5005 Thiram：NIOSH Manual of Analytical methods (NMAM) Fourth Edition, 8/15/94			
4) チウラムの測定方法：環境庁公示第59号付表4 水質汚濁に係る環境基準			