

リスク評価書(案)

No. 112 (詳細)

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	2
別添1 有害性総合評価表	18
別添2 有害性評価書	24
別添3 ばく露作業報告集計表	略
別添4 標準測定分析法	略

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、[ビス(ジメチルカルバミル)ジスルフィド]、N,N,N',N'-テトラメチ
5 ル-2,3-ジチアジチオスクシンアミド, Tetramethylthiuram disulfide、

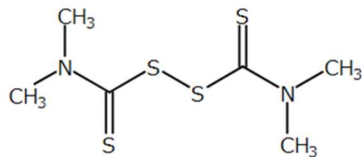
6 Bis (dimethylthiocarbamoyl) disulfide、 Tetramethylthioperoxydicarbonic diamide、

7 Thioperoxydicarbonic diamide, tetramethyl-, N,N,N',N'-Tetramethyl-2,3-dithiadithiosuccinamide、

8 Thiram、TMTD (NITE CHRIP 2021)

9 化学式：C₆H₁₂N₂S₄ / (CH₃)₂N-CS-S-S-CS-N (CH₃)₂

10 構造式：



11

12 分子量：240.4

13 CAS番号：137-26-8

14 労働安全衛生法施行令別表9 (名称等を表示し、又は通知すべき危険物及び有害物) 第372号

15 強い変異原性が認められた化学物質(安衛法官報通し番号3888、安衛法官報公示整理番号
16 2-(5)-87)

17

18 (2) 物理化学的性状

外観：無色の結晶

引火点 (C.C.)：89°C

比重 (水=1)：1.3 g/cm³

発火点：—

沸点：129°C (2.6kPa)

爆発限界 (空気中)：—

蒸気圧：ほとんどない (20°C)

溶解性 (水)：溶けない

2.3×10⁻³ Pa (25°C) (SIDS 2010)

18 mg/L(室温) (SIDS 2010)

蒸気密度 (空気=1)：—

オクタノール/水分配係数 log Pow：1.82

融点：155~156°C

換算係数：1 ppm=9.8 mg/m³ (25°C)

1 mg/m³=0.102 ppm (25°C)

19

20 (3) 物理的・化学的危険性

21 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
22 もしくは有毒なフェームやガスを放出する。

23 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。

24 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。

25 エ 化学的危険性：燃焼すると分解する。イオウ酸化物、硫化炭素などの有害なフェームを生

26 じる。強酸化剤、酸および易酸化性物質と反応する。

27

28 (4) 製造・輸入量、用途等 (化工日 2021)

29 製造・輸入量：762 t (2019 年度)(経産省 2021)

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

41 製造業者：TT (チウラム)：ノーリオン・ジャパン、大内新興化学工業、三新化学工業、TMT (チ
42 ウラム)=川口化学工業、輸入品=ランクセス

43

44 2 有害性評価の結果 (別添 1 及び別添 2 参照)

45 (1) 発がん性

46 ○ ヒトに対する発がん性は判断できない

47 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
48 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
49 発がん性をIARCはグループ3に、ACGIHはA4に分類している。

50

51 (各評価区分)

52 IARC：グループ 3 (IARC 1991)

53 日本産業衛生学会：情報なし (産衛 2020)

54 EU CLP：情報なし (EU CLP) (2021/09/10 検索)

55 NTP 14th：情報なし (NTP 2016)

56 ACGIH：A4 (ACGIH 2021)

57

58 閾値の有無：なし

59 根拠：「遺伝毒性」の判断を根拠とする。

60 発がんの定量的リスク評価：(IRIS) (WHO/AQG-E 2000) (WHO/AQG-G 2005) (CalEPA
61 2011)に、ユニットリスクに関する情報なし (2016/08/01検索)。

62 (2) 発がん性以外の有害性

63 ○急性毒性

64 致死性

65 ラット

66 吸入毒性：LC₅₀ = 500～6,600 mg/m³

67 経口毒性：LD₅₀ = 560～4,000 mg/kg体重

68 経皮毒性：LDL₀ = 5,000 mg/kg体重

69 マウス

70 経口毒性：LD₅₀ = 1,250～4,000 mg/kg体重

71 ウサギ

72 経口毒性：LD₅₀ = 210～250 mg/kg体重

73 経皮毒性：LDL₀ = 1,000 mg/kg体重

74

75 健康影響

76 ・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、
77 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
78 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。

79

80 ○皮膚刺激性／腐食性：あり

81 根拠：

- 82 ・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。
- 83 ・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つ
- 84 たが、24時間後には軽微な刺激性が認められた。

85

86 ○眼に対する重篤な損傷性／刺激性：あり

87 根拠：

- 88 ・ヒトでは、チウラムの過剰ばく露で結膜炎が認められた。
- 89 ・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
- 90 性が100 mg/24 Hで認められている。

91

92 ○皮膚感作性：あり

93 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
94 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
95 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
96 ウラムを皮膚感作性物質第1群に分類している。

97

98 ○呼吸器感作性：判断できない

99 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
100 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
101 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
102 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。

103

104 ○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）

105 (イヌ、経口投与、104 週間)
106 NOAEL = 0.4 mg/kg 体重/日
107 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：
108 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、
109 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
110 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
111 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
112 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
113 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、
114 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
115 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
116 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
117 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
118 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
119 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
120 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
121 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
122 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、
123 SIDS および MAK は NOAEL を 0.4 mg/kg/日としている。

124

125 不確実係数：10

126 根拠：種差 (10)

127 評価レベル：0.24 mg/m³ (0.02 ppm)

128 計算式：0.4 mg/kg × 1/10 × 60 kg/10 m³ = 0.24 mg/m³

129

130 ○生殖毒性：あり

131 NOAEL = 2.3 mg/kg 体重/日

132 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
133 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
134 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、
135 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。
136 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
137 は 2.3 mg/kg 体重と判断する。

138

139 不確実係数：10

140 根拠：種差 (10)

141 評価レベル = 1.38 mg/m³ (0.14 ppm)

142 計算式：2.3 mg/kg × 1/10 × 60 kg/10 m³ = 1.38 mg/m³ (0.14 ppm)

143

144 <参考>

145 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（人数不明）で、後
146 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ール量の減少および早産、
147 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た。胎児の心電図異常が、
148 30%の妊婦で認められた。MAK は、非ばく露対照者のデータがないこと、統計学的評価
149 が実施されていないこと、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、
150 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、この試験は評価に使用できない
151 としている。

152

153 ○遺伝毒性：あり

154 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
155 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
156 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
157 ばく露によるものかは明らかではない。実験的には*in vitro*で細菌を用いた復帰突然変
158 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。
159 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。
160 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
161 が、小核試験は1試験ではあるが陽性であった。*In vivo*では、マウスのコメット試験
162 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
163 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。
164 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
165 劣性致死試験も陽性であった。
166 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
167 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、
168 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を認めつつも*in*
169 *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い。

170

171 生殖細胞変異原性：あり

172 根拠：*In vivo*で、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
173 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数の増加
174 が認められた。ただし、純度75%のチウラムが使用されており、MAK (2007)ではチ
175 ウラムの単独の作用か否かは不明であるとしている。また、チウラムは、マウスに経
176 口投与したコメット試験およびマウススポットテストは陰性であった。マウスあるい
177 はチャイニーズハムスターに経口投与あるいは腹腔内投与した小核試験は、一部の試
178 験を除き陰性であった。マウスに経口投与した染色体異常試験は、精母細胞で
179 polyploidyの増加がみられ、精原細胞では陽性と陰性の結果が得られている。ショウ
180 ジョウバエの伴性劣性致死試験は陽性であった。
181 *In vitro*で、姉妹染色分体交換試験は、S9 mix添加の有無にかかわらずCHO細胞では
182 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試験は複数の試験で
183 S9 mix添加の有無にかかわらず陰性であった。

184

185
186
187
188
189
190
191
192
193
194
195
196
197
198
199
200
201

202
203
204
205
206
207
208
209
210
211
212
213
214
215
216
217
218
219
220
221
222
223

○神経毒性：あり

NOAEL = 2.04 mg/kg体重/日

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。

不確実係数：10

根拠：種差（10）

評価レベル：1.71 mg/m³（0.17 ppm）

計算式：2.04 mg/kg × 7/5 × 1/10 × 60 kg/10 m³ = 1.71 mg/m³

（3）許容濃度等

ACGIH：TLV-TWA 0.05 mg/m³（0.005 ppm）インハラブル（吸引性）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、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/m³に相当する。TLV-TWA 0.05 mg/m³（インハラブル（吸引性）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。

224 日本産業衛生学会:許容濃度:0.1 mg/m³ (2008年提案)、感作性物質 (皮膚第1群) (産衛 2020)

225 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
226 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
227 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
228 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
229 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
230 って、NOELの範囲0.03~0.15 mg/m³の中間の値を取って、TLV (TWA)0.1 mg/m³
231 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
232 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
233 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
234 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
235 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
236 毒性の結果からのみ提案を行った。

237

238 DFG MAK : 1 mg/m³、Sh、妊娠リスクグループC (設定年 2006)

239 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
240 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
241 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
242 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。
243 *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
244 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
245 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
246 ラムは発がん性カテゴリーに分類されない。

247 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
248 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
249 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
250 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
251 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。
252 イヌのNOAELから、職場の気中濃度は2.8 mg/m³と算出できる(体重70kg、吸
253 入空気量を10 m³、100%保持と仮定)。したがって、MAK値は1 mg/m³が設定さ
254 れる。

255 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
256 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/m³
257 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。

258 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
259 て53 mg/m³および70 mg/m³に相当)であり、ウサギのNOAELは、5および10
260 mg/kg体重/日(ヒトにおいて35および70 mg/m³に相当)である。これらのNOAEL
261 とMAK値1 mg/m³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。
262 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ギー
263 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、

264 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こし、
265 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
266 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
267 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。
268 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
269 再び”Sa”に指定されない。
270 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
271 量(10mg)と比較し無視できる。皮膚適用後の急性毒性は低い。したがってチウ
272 ラムは”H”と指定されない。
273 *In vitro*でのインディケータ試験は遺伝毒性を示しているが、遺伝子突然変異は
274 *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
275 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
276 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
277 の誘発はみられなかった。(MAK 2007)。
278

279 NIOSH REL : TWA 5 mg/m³

280 OSHA PEL : TWA 5 mg/m³

281 (4) 評価値

282 ○一次評価値 : なし

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

285 ※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、
286 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。

287
288 ○二次評価値 : 0.05 mg/m³

289 米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。

290 ※二次評価値 : 労働者が勤労生涯を通じて当該物質にばく露した場合にも、当該ばく露
291 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測される濃度で、
292 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」に基づき、原則と
293 して日本産業衛生学会の許容濃度又はACGIHのばく露限界値を採用している。
294

295 3 ばく露実態評価 ※ばく露評価小検討会での議論を踏まえて修正予定

296 (1) 有害物ばく露作業報告の提出状況

297 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
298 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「他の
299 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、投入又は
300 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%

301

302 (2) ばく露実態調査結果

303 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中
304 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。

305 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と
306 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の A 測定を実施
307 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 時間
308 TWA）を算定した。

309 （※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に
310 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。）

311 ○測定分析法（詳細な測定分析法は別添 4 に添付）

- 312 ・サンプリング：PTFE ろ紙を用いて捕集（※捕集対象は総粉じん）
- 313 ・分析法：高速液体クロマトグラフ分析法（HPLC）

314 ○対象事業場における作業の概要

315 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」、「他
316 製剤の原料」及び「触媒又は添加剤としての使用」であった。

317 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 回当たり作
318 業時間）は、「対象物質の小分け」（10～40 分間）、「製剤投入」（25 分間）、「製剤取
319 出し」（10 分間）、「製剤秤量」（15 分間）、「製剤梱包」（15 分間）、「製品の充填作

320 業」（約3分間/回×袋数）、「対象物質混合」（170～180分）、「対象物質仕上げ」（170
 321 ～180分）等であった。

322 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。ばく露防止対策と
 323 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、全ての作業で
 324 呼吸用保護具（防じんマスク）が使用されていた。

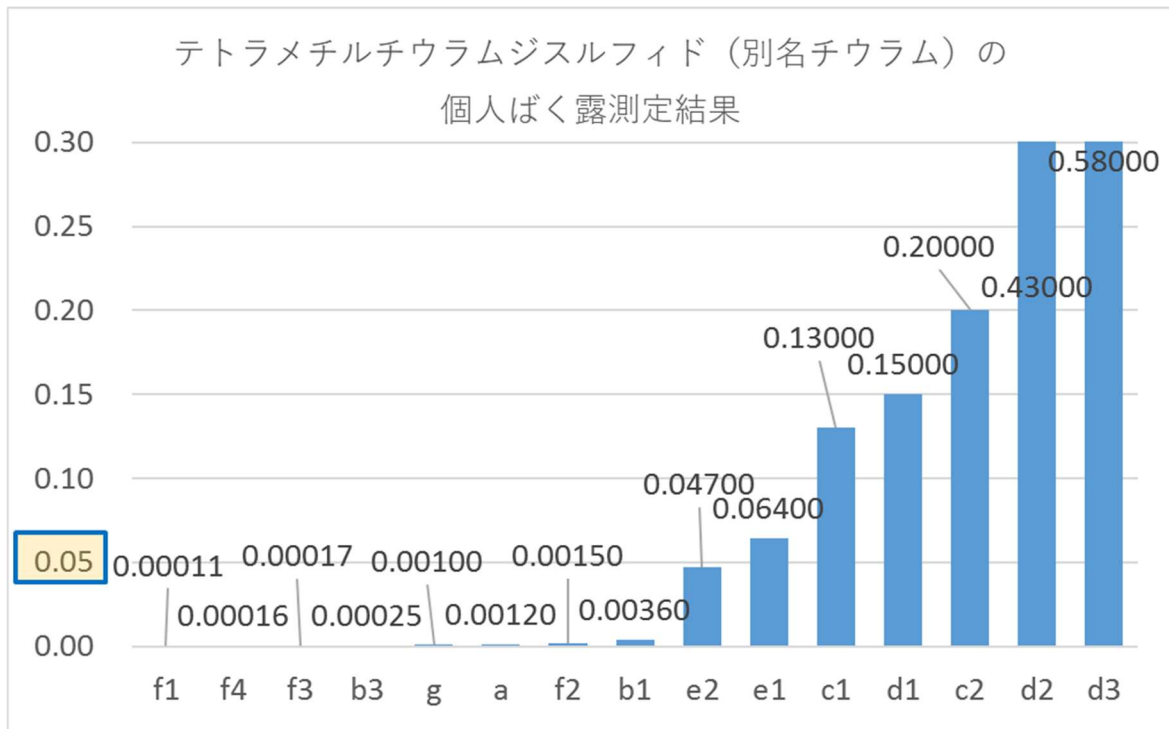
325 ○測定結果

326 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データを
 327 評価データとして採用した。

328 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、
 329 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 mg/m³であった。また、
 330 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 mg/m³となっ
 331 た。

332 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ば
 333 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%、上
 334 側5%）の2.4 mg/m³となった。二次評価値0.05mg/m³はインハラブル粒子についてのも
 335 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、概
 336 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べて
 337 概ね高いTWA値を示したと考えてよい。

338 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/
 339 付き）における0.378 mg/m³であった。



340

341

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)

342

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 >=0.10
測定データの最大値 (TWA 値)	0.58 mg/m ³
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 ³
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 ³

343 4 リスクの判定及び今後の対応

344 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・取扱事業場にお
345 いては、最大ばく露量(区間推定上側限界値)2.4 mg/m³が二次評価値0.05 mg/m³を大きく上
346 回っているため、詳細リスク評価を行い、ばく露の高い要因等を明らかにする必要がある。

347 (※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-TWAを採用し
348 ている一方、ばく露実態調査における捕集方法は総粉じんに係るものであり、厳密に言えば捕集
349 対象に若干の差があるが、その差を考慮してもなお、最大ばく露量が二次評価値を上回って
350 いるのは明らかであると考えてよい。)

351 詳細リスク評価の際には、捕集方法に留意しつつ、二次評価値を上回ると考えられる対象物質

352 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、当該作業工程に共通した問題
353 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露の可能性のあるもの
354 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、日本産業衛生学会又は ACGIH に
355 おいて経皮吸収の勧告はなされていない。

356 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トの
357 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は、今後実
358 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、眼に対する重篤な損傷性
359 ／刺激性、皮膚感作性、反復投与毒性、遺伝毒性及び神経毒性がある物質であるとともに、事業
360 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セスメントを
361 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。

表：ばく露実態調査集計表

	対象事業場数 (※1)	個人ばく露測定結果 [ppm]				スポット測定結果 [ppm]			作業環境測定結果 (A測定準拠) [ppm]		
		測定数	平均(※1)	8時間TWA 平均(※2)	最大(※3)	単位 作業場所数	平均(※4)	最大(※3)	単位 作業場所数	平均(※5)	最大(※3)
1 ばく露作業報告対象物の製造	1	2	0.186	0.165	0.200	2	0.0196	0.0304	1	0.0057	0.0290
2 ばく露作業報告対象物を含有する製剤その他の物の製造を目的とした原料としての使用	3	6	0.262	0.212	0.580	13	0.052	0.378	1	0.0036	0.0036
3 触媒又は添加剤としての使用	3	8	0.0010	0.0010	0.0036	9	0.0023	0.0055	1	0.0036	0.0036
計	7	16	0.122	0.101	0.580	24	0.031	0.378	3	0.0043	0.0290

集計上の注：定量下限未満の値及び個々の測定値は測定時の採気量（測定時間×流速）により有効桁数が異なるが、集計にはこの値を用いて小数点以下3桁で処理した（1以上は有効数字3桁）

※1：測定値の幾何平均値

※2：8時間TWAの幾何平均値

※3：個人ばく露測定結果においては8時間TWAの、それ以外については測定値の、最大値を表す

※4：短時間作業を作業時間を通じて測定した値の単位作業場所ごとの算術平均を代表値とし、その幾何平均

※5：単位作業ごとの幾何平均を代表値とし、その幾何平均

※6：同一事業場で複数の作業を行っている場合があるので、対象事業場数とばく露実態調査を行った事業場数は一致しない。

別添1：有害性総合評価表

366 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
<p>ア 急性毒性</p>	<p><u>致死性</u></p> <p>ラット 吸入毒性：LC₅₀ = 500～6,600 mg/m³ 経口毒性：LD₅₀ = 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：LD₅₀ = 1,250～4,000mg/kg体重</p> <p>ウサギ 経口毒性：LD₅₀ = 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> <ul style="list-style-type: none"> 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>	<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> <ul style="list-style-type: none"> 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>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> <ul style="list-style-type: none"> 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。

有害性の種類	評 価 結 果
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>
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>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</p>

有害性の種類	評価結果
	<p>根拠：種差 (10)</p> <p>評価レベル = 0.24 mg/m³ (0.02 ppm)</p> <p>計算式：0.4 mg/kg × 1/10 × 60 kg/10 m³ = 0.24 mg/m³</p>
オ 生殖毒性	<p>生殖毒性：あり</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/m³ (0.14 ppm)</p> <p>計算式：2.3 mg/kg × 1/10 × 60 kg/10 m³ = 1.38 mg/m³ (0.14ppm)</p> <p><参考></p> <p>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ロ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た。胎児の心電図異常が、30%の妊婦で認められた。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、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、この試験は評価に使用できないとしている。</p>

有害性の種類	評価結果
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ている。</p> <p>生殖細胞変異原性：あり</p> <p>根拠：<i>In vivo</i>で、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数の増加が認められた。ただし、純度75%のチウラムが使用されており、MAK（2007）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。また、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の増加がみられ、精原細胞では陽性と陰性の結果が得られている。ショウジョウバエの伴性劣性致死試験は陽性であった。</p> <p><i>In vitro</i>で、姉妹染色分体交換試験は、S9 mix添加の有無にかかわらずCHO細胞では陰性であった。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。</p>

有害性の種類	評 価 結 果
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</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>根拠：種差 (10)</p> <p>評価レベル = 1.71 mg/m³ (0.17 ppm)</p> <p>計算式：2.04 mg/kg × 7/5 × 1/10 × 60 kg/10 m³ = 1.71 mg/m³</p>
ケ 許容濃度の設定	<p>ACGIH TLV-TWA : 0.005 ppm (0.05 mg/m³) インハラブル(吸引性)画分および蒸気 (2014年設定)、DSEN (2014年設定)、A4 (1996年設定)</p> <p>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</p>

有害性の種類	評 価 結 果
	<p>.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/m³に相当する。TLV-TWA 0.05 mg/m³ (インハラブル(吸引性)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。</p> <p>日本産業衛生学会：許容濃度：0.1 mg/m³(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/m³の中間の値を取って、TLV (TWA)0.1 mg/m³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)。</p> <p>DFG MAK：1 mg/m³、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</p>

有害性の種類	評 価 結 果
	<p>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/m³と算出できる(体重70kg、吸入空気量を10 m³、100%保持と仮定)。したがって、MAK値は1 mg/m³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/m³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/m³および70 mg/m³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/m³に相当)である。これらのNOAELとMAK値1 mg/m³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。(MAK 2007)。</p> <p>NIOSH REL : TWA 5 mg/m³ OSHA PEL : TWA 5 mg/m³</p>

別添2：有害性評価書

367

368 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）

369

370 1. 化学物質の同定情報

371 名称：テトラメチルチウラムジスルフィド

372 別名：チウラム、チラム、[ビス(ジメチルカルバミル)ジスルフィド]、N,N,N',N'-テトラ

373 メチル-2,3-ジチアジチオスクシンアミド、Tetramethylthiuram disulfide、Bis

374 (dimethylthiocarbamoyl) disulfide、Tetramethylthioperoxydicarbonic diamide、

375 Thioperoxydicarbonic diamide, tetramethyl-

376 N,N,N',N'-Tetramethyl-2,3-dithiadithiosuccinamide、Thiram、TMTD (NITE CHRIP

377 2021)

378 化学式：C₆H₁₂N₂S₄ / (CH₃)₂N-CS-S-S-CS-N (CH₃)₂ (ICSC 2000)

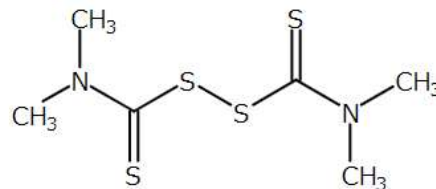
379 構造式：

380

381

382

383



(CAS 2021)

385 分子量：240.4 (ICSC 2000)

386 CAS番号：137-26-8

387 労働安全衛生法施行令別表 9(名称等を表示し、又は通知すべき危険物及び有害物) 第 372
388 号

389 強い変異原性が認められた化学物質 (安衛法官報通し番号 3888、安衛法官報公示整理番号
390 2-(5)-87)

391

392 2. 物理化学的情報

393 (1) 物理化学的性状 (ICSC 2000)

外観：無色の結晶

引火点 (C.C.)：89°C

比重 (水=1)：1.3 g/cm³

発火点：—

沸点：129°C (2.6kPa)

爆発限界 (空气中)：—

蒸気圧：ほとんどない (20°C)

溶解性 (水)：溶けない

2.3×10⁻³ Pa (25°C) (SIDS 2010)

18 mg/L(室温) (SIDS 2010)

蒸気密度 (空気=1)：—

オクタール/水分配係数 log Pow：1.82

融点：155～156°C

換算係数：1 ppm=9.8 mg/m³ (25°C)

1 mg/m³=0.102 ppm (25°C)

394
395
396
397
398
399
400
401
402
403
404
405
406
407
408
409
410
411
412
413
414
415
416
417
418
419
420
421
422
423
424
425
426
427
428
429
430
431
432
433

(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あることがある。火災時に刺激性あるいは有毒なフュ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、爆発性の混合気体を生じる。
- ウ 物理的危険性：粉末や顆粒状で空気と混合すると、粉塵爆発の可能性はある。
- エ 化学的危険性：燃焼すると分解する。イオウ酸化物、硫化炭素などの有害なフュームを生じる。強酸化剤、酸および易酸化性物質と反応する。

3. 生産・輸入量／使用量／用途 (化工日 2021)

製造・輸入量：762 t (2019 年度)(経産省 2021)

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、単独使用はほとんどなく、主として併用である。硫黄加硫時はもっぱら 2 次促進剤として遅効性促進剤 (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、耐熱性向上のため硫黄の一部を本品で代用することもある。

製造業者：TT (チウラム)=ヌーリオン・ジャパン、大内新興化学工業、三新化学工業、TMT (チウラム)=川口化学工業、輸入品=ランクセス

4. 健康影響

【体内動態 (吸収・分布・代謝・排泄)】

吸収・分布・代謝・排泄

- ・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 2008)。
- ・Guy and Potts (1993)および Wilschut et al. (1995)のモデル計算 (水への溶解度 (30 mg/L)および log Kow 1.73)では、2,000 cm²を超える皮膚からの 1 時間のチウラム吸収量は、それぞれ 0.06 mg または 0.05 mg であった (MAK 2007)。
- ・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 (CS₂)が検出された (ACGIH 2021)。
- ・SD ラット (雌雄各 5 匹/群)に、125、1.9 mg/kg 体重の ¹⁴C チウラム (放射化学的純度: 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 日後の時点では 3 %が組織中から回

434 収され、血液、骨、肝臓中にかんりの量のチウラムないしはその代謝物が認められた。総回
435 収率に投与量、性別の影響はみられなかった。投与したチウラムの約 70%は未回収であり、
436 CO₂ などの揮発性物質に代謝さ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
437 は尿中のバクテリアによって揮発性物質に分解されたと推察された (MAK 2007) (SIDS
438 2010)。

439 • 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 ¹⁴C チウラム
440 (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の 35~40%が尿中、
441 2~5%が糞中、41~48%が呼気中に排泄された。12 時間までに尿中および呼気中に速やかに
442 排泄され、糞中への排泄は 24 時間後以降が主であり、性別の影響はみられなかった。96 時
443 間後にはすべての組織で放射活性が検出され、肝臓、血球、腎臓で高く、脳、血漿、骨格筋
444 で低かった。総回収率は雄が 85%、雌が 93%であった (SIDS 2010)。

445 • SD ラット雄 (5 匹/群)に 1.5 mg/kg 体重の ¹⁴C チウラム (純度: 92.4 %)を 1 回混餌投与した。投
446 与 72 時間後までに、投与した放射活性の 41%が CS₂ および CO₂ の形で呼気中、38%が尿中、
447 20%が糞中と消化管内に認められた。72 時間後の時点では 6%が体内に残存しており、合計
448 で 105%の放射活性が回収された。投与量の 85%がラットの体循環中に吸収され、放射活性
449 の胆汁を介した糞中排泄はないと推察された (MAK 2007)。

450 • 10 日間順応させた SD ラット (性別不明、3 匹)に 2.1~2.5 mg/kg 体重の ¹⁴C チウラム (純度:
451 98 %)を経口投与し、投与後 96 時間密封ガラス代謝ケージに置き、代謝ケージから排出され
452 るガス(風量: 3.5~4.0 L/min) を Harvey Carbon-14 Cocktail(CO₂、CS₂、硫化カルボニル (COS)
453 を高効率に捕捉する)を用いて捕捉した。Harvey Carbon-14 Cocktailは揮発性物質の 99.5%以
454 上を回収でき、投与した放射活性の平均 61%を揮発性物質として回収した。また尿中の放射
455 標識残渣は投与量の 25~45%であり、総回収率は平均 94%であった。チウラムの多くは CO₂、
456 CS₂、COS などの揮発性物質に代謝されると推察された (SIDS 2010)。

457

458 代謝

459 • チウラムは、主に CO₂、CS₂、COS などの揮発性物質に代謝されると推察されるが、CS₂ は、
460 呼気中に COS と CO₂、尿中に無機硫酸塩と有機硫黄化合物として排泄される。CS₂ の代替経
461 路には、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成され、CS₂
462 および COS はそれぞれ内因性のグルタチオン型の TTCA (2-チオチアゾリジン-4-カルボン酸)
463 および 2-オキシチアゾリジン-4-カルボン酸と複合体を形成して、尿中に排泄される。なお、
464 チウラムが分解されて生じる可能性がある硫化水素は、主に硫酸 (フリーの硫酸塩またはチ
465 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や放屁中に排泄さ
466 れる (SIDS 2010)。

467 • チウラムは消化管から急速に吸収され全身分布するが、ヒトの胃において亜硝酸イオン存在
468 下で、チウラムの 9%がジメチルニトロソアミンに変換された (MAK 2007)。

469 • 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、CS₂ がチウ
470 ラムの代謝物かどうかを調べた。CS₂ は、チウラム投与の約 5 時間後まで呼気中に排泄され、
471 その生成量はチウラムの投与量と相関し、また、フェノバルビタール前処理によって増加、
472 非特異的シトクロム P-450 阻害剤 SKF525-A (α -フェニル- α -プロピルベンゼン酢酸 2- (ジエチ
473 ルアミノ)エチル・塩酸塩)の前処理によって減少した。さらに、チウラム投与の 5、24 時間後

474 における肝ミクロソーム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
 475 ェタミン N デ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
 476 性の上昇が 5、24 時間後にみられた。これらの結果から、CS₂ がチウラムの生体内の代謝物
 477 であり、肝毒性の原因となる可能性が示唆された (SIDS 2010)。

478 • SD ラット (雌雄各 2 匹/群)に 0、50、500、1,000 ppm (0、2.5、25、100 mg/kg 体重/日に相当)
 479 のチウラム (純度不明)を 9 週間混餌投与後、¹⁴C チウラムを単回経口投与した。24 時間以内
 480 に投与した放射活性の 60 %が CS₂ として呼気中に、30 %が尿中に排泄された。尿中には 5 種
 481 類の極性代謝物が同定され、投与した放射活性の 10 %がチオスルフェン酸、9 %がジメチル
 482 ジチオカルバミン酸のアラニン複合体、7%がジメチルジチオカルバミン酸のグルクロニド複
 483 合体が、3 %が CS₂ のアラニン誘導体、2 %がジメチルジチオカルバミン酸のメチルエステル
 484 であった。尿中にチ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
 485 ムはジメ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、それに
 486 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(MAK 2007)。チ
 487 ウラムの代謝経路を図-1 に示す (SIDS 2010)。

488 • 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
 489 コラントレン、フェノバルビタール、イソニアジドないしはプレグネノロン-16A-ニトリル
 490 (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
 491 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
 492 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
 493 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
 494 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
 495 障害に関与していると考えている (Dalvi et al. 2002) (MAK 2007)。

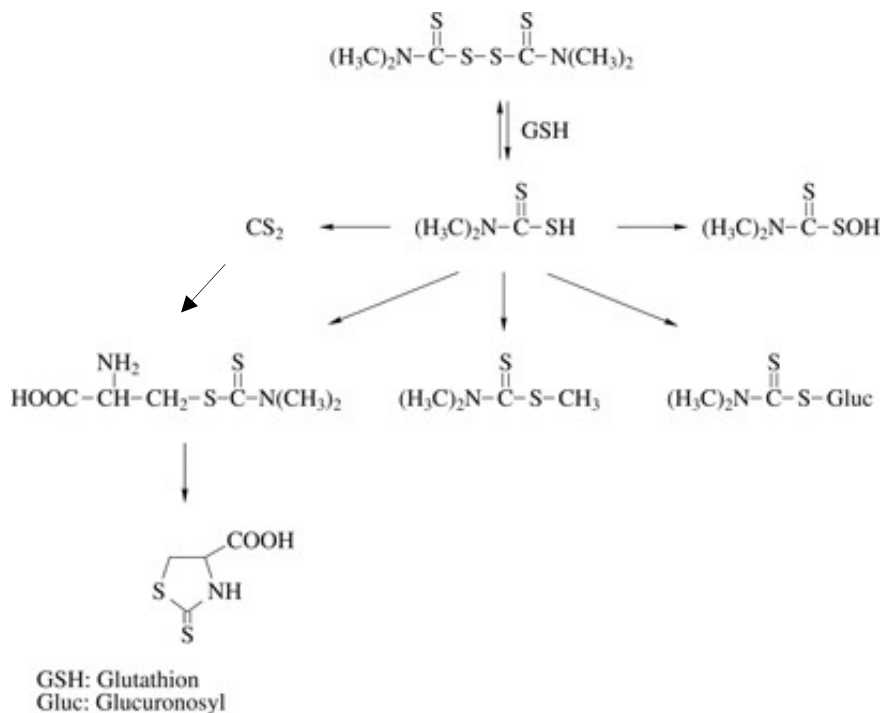


図 1 チウラムの代謝経路 (SIDS 2010)

499 (1) 実験動物に対する毒性

500 ア 急性毒性

501 致死性

502 ・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
503 2009) (SIDS 2010) (NIHS 2012)。

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

504 健康影響

505 ・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
506 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
507 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、
508 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
509 (SIDS 2010)。

510 ・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
511 度: 98.7 %)を単回経口投与した (第 1 日)。軽度な体重減少が、60 mg/kg 以上の群の雌雄
512 で第 8 日、第 15 日(最終日)に認められた。体重増加量の用量依存的な減少が、60 mg/kg
513 以上の群でみられた。摂餌量は第 8 日目の雄では 60 mg/kg 以上の群で、雌では 25 mg/kg
514 以上の群で減少が認められた。死亡率、一般状態、脳重量、剖検時の肉眼的観察には、
515 チウラム投与の影響はみられなかった (SIDS 2010)。

516

517 イ 刺激性および腐食性

518 ・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つ
519 たが、24 時間後には軽微な刺激性が認められた (MAK 2007)。

520 ・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
521 性が 100 mg/24 H で認められている (産衛 2008)。

522 ・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 日後には回復した (MAK
523 2007)。

524

525 ウ 感作性

- 526 ・ 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た。4 種類の
527 チウラム感作群を、3 %および 10 %のチウラム (コーン油中)で惹起した結果、48 時間後
528 の観察で、各々2 および 5 匹 (皮内 0.3 %、貼付 30 %感作群)、3 および 4 匹 (皮内 0.1 %、
529 貼付 10 %感作群)、0 および 1 匹 (皮内 0.03 %、貼付 3 %感作群)、1 および 0 匹 (皮内 0.01 %、
530 貼付 1 %感作群)に陽性反応が認められた (MAK2007)。さらに Hartley 系モルモット雌を
531 用いたマキシマイゼーション試験 (感作: 皮内 5 %、貼付 25 %、惹起: 貼付 0.5 %および
532 2 %)では、いずれの惹起濃度においても 10 匹中 4 匹で陽性反応が認められた。この試験
533 では、いくつかのジチオカルバメート類との交差反応がみられた (MAK2007)。
- 534 ・ 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試験で、皮
535 内感作 5 %チウラム (フタル酸ジメチル中)、貼付感作 25 %チウラム (ワセリン中)では、
536 陰性であった。また、感作動物 3 匹および対照動物 2 匹を非刺激性のチウラム調製液 (ワ
537 セリン中、詳細情報なし)で惹起した場合、48 時間後に弱い反応がみられたが、著者らは
538 アレルギー反応とは考えていない (MAK2007)。
- 539 ・ 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で、感作に
540 FCA (Freund's complete adjuvant)を用いた試験では、0.3 %および 1 %のチウラムで惹起 72
541 時間後の平均反応が、各々1.2 および 1.9 (等級: 0~3)であった。さらに、チウラムとテト
542 ラメチルチウラムモノサルファイドの間に交差反応が認められた (MAK2007)。
- 543 ・ 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ー法による
544 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 mL を 6 時間閉塞パッ
545 チ感作、2 週間後惹起)では、陽性反応は、用いた 10 匹のいずれのモルモットにも認めら
546 れなかった (MAK2007)。
- 547 ・ 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 倍のリンパ球増殖を
548 引き起こす濃度 (EC₃ 値)は 6 %であった (MAK2007)。
- 549 ・ 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依存的な増
550 加を引き起こし、EC₃ 値は 0.66 %であった。この試験系で、0.031 %~0.25 %のチウラム
551 処理ではリンパ球増殖の増加はみられなかった (MAK2007)。

552

553 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)

554 吸入ばく露

- 555 ・ 調査した範囲内では、報告はない。

556

557 経口投与/経皮投与/その他の経路等

- 558 ・ SD ラット (雌雄各 10 匹/群)に、飼料中 0、50、500、1,000 ppm (0、2.5、25、50 mg/kg 体
559 重/日)のチウラム (純度: 99.43 %)を 13 週間混餌投与した。体重、累積体重増加量、摂餌
560 量の低下が 500 ppm 以上の群の雌雄で認められた。赤血球数の低下が 500 ppm 以上の群
561 の雌雄で、MCH(平均赤血球ヘモグロビン量)、白血球数の上昇が 500 ppm 以上の群の雌
562 雄で、MCV(平均赤血球容積)の上昇が 1,000 ppm 群の雌および 500ppm 以上の群の雄で、
563 好中球、リンパ球、単球の絶対数の上昇が 1,000 ppm 群の雌雄で認められた。雌では、
564 塩素の上昇が 1,000 ppm 群、BUN の上昇が 500 ppm 以上の群で認められ、ヘモグロビン、

565 ヘマトクリット、アルブミンの低下が 500 ppm 以上の群で認められた。雄では総タンパク
566 クの低下が 500 ppm 以上の群で認められた。グルコースの低下が 500 ppm 以上の群の雌
567 雄で認められた。500 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
568 下が 500 ppm 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
569 た。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、腸間膜リン
570 パ節に散発的あるいは斑状の赤色部が認められた。病理組織学的検査では、500 ppm
571 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うびらん/潰瘍または粘膜過
572 形成、あるいはその両方が限局性に認められた。腸間膜リンパ節では、うっ血が頻発し
573 たが、それ以外に異常はみられなかった。本試験の NOAEL は 50 ppm (2.5 mg/kg 体重/
574 日)であった (MAK 2007) (SIDS 2010)。

575 • 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 体重/日)
576 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、摂餌量の減少が認められ、
577 58 mg/kg 群で 1 匹、132 mg/kg 群で 5 匹が死亡した。58 mg/kg 群で BUN、132 mg/kg 群で
578 AST、ALT の軽度な上昇が認められた。132 mg/kg で精巣上体の異形精子細胞を伴う中等
579 度の精細管変性が認められた。132 mg/kg 群で精巣に変化が認められたこと、58、132
580 mg/kg 群で腎機能あるい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
581 変化が認められたことから、チウラムのラットでの NOAEL は 30 mg/kg 体重/日であった
582 (SIDS 2010)。なお、MAK では、最低用量の 30 mg/kg 群で体重、摂餌量の減少がみられ
583 たことから、LOAEL を 30 mg/kg 体重/日としている (MAK2007)。

584 • Wistar ラット雄 (25 匹/群)に、0、5、10、25 mg/kg 体重のチウラム (純度: 95 %)を 90 日
585 間強制経口投与した。投与各群で死亡率の増加 (25~33%)が認められた。下痢、流涎、
586 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られた。体重増加量の減少が
587 10 mg/kg 以上の群で認められた。精巣の相対重量の増加が 25 mg/kg 群で認められた。生
588 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の集簇など、精巣
589 の変性変化が 25 mg/kg 群で認められた。精巣ホモジネート中のコハク酸デヒドロゲナー
590 ゼおよび酸性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
591 ヒ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、血清中コレス
592 テロールの上昇が用量依存的に認められた。MAK は NOAEL を 5 mg/kg 体重としている
593 (MAK 2007)。

594 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 (純度:
595 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って、全ての投
596 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。上記に示した精巣の病
597 理組織学的変化は、時間および用量依存的であった。MAK は LOAEL を 5 mg/kg 体重/
598 日としている (MAK 2007)。

599 • 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
600 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。投与に関
601 連した死亡はみられなかった。体重、摂餌量の減少が、雄は 5 mg/kg 以上の群、雌は 26
602 mg/kg 以上の群で認められた。雌の 67 mg/kg 群で後肢の麻痺に伴う脱毛、歩行失調が認
603 められた。3、6、9、12、18、26 週に実施した血液学的検査、投与終了時の血液生化学
604 的検査では、重篤な変化は認められなかった。甲状腺、精巣の相対重量の高値が雄の 52

605 mg/kg 群で、肝臓、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、
606 脾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、対照群ではみられない
607 膵臓への脂肪浸潤 (5 mg/kg 群 : 3/13 匹、20 mg/kg 群 : 11/15 匹、52 mg/kg 群 : 14/16 匹)
608 が認められた。扁平上皮化生が、雄の 52 mg/kg (4/16 匹)、雌の 67 mg/kg (3/11 匹) でみら
609 れたが、この甲状腺病変の意義については不明であった。SIDS は、軽度な発育抑制と膵
610 臓への脂肪浸潤から、LOAEL を 5 mg/kg 体重としている (SIDS 2010)。

611 • 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:
612 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かった。50 mg/kg 群の
613 雌雄で、体重、摂餌量、心臓、肝臓、脾臓の絶対および相対重量の増加、腎臓および脳
614 の絶対重量の減少、生化学的検査では、BUN の上昇が認められた。50 mg/kg 群の雄でコ
615 レステロール値の低下、雌で赤血球、ヘモグロビン量の減少が認められた。胃の非腺胃
616 部の刺激性変化および炎症は、2 年の投与終了時に全てのラットでみられた。5 mg/kg 以
617 上の群の雌で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 0.05 mg/kg
619 体重、その他のエンドポイントからは、NOAEL を 0.5 mg/kg 体重と判断している (Knappek
620 et al. 1989)(MAK 2007)(ACGIH 2021)。なお、MAK は、ヘモグロビン量と臓器重量の結果
621 から、NOAEL を 5 mg/kg 体重/日としている(MAK 2007)。

622 • 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
623 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
624 投与した。投与期間の最後の 8 週間における死亡率が雌の 30、300 ppm 群で軽度に上昇
625 したが、これは高頻度に認められた下垂体腫瘍の発生と関連するものであった (発生率
626 は対照群と比べて低く、また、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
627 ら、総発生率は、全て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
628 初期に対照群と比べて 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
629 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 8.4 %、雌は
630 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、ヘモグロビン量、赤血
631 球数に軽度な減少傾向がみられ、雄では赤血球数に軽度な減少傾向がみられた。軽度な
632 ALT の上昇がすべての投与群の雌雄で認められた。300 ppm 群の雄で、AST の上昇、腎
633 臓の絶対重量、筋肉 (下腿三頭筋) の絶対および相対重量の減少が認められた。また、雌
634 では、甲状腺の絶対重量の増加が 30 ppm 以上の群でみられ、これらの群では AST の上
635 昇も認められた。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
636 れた。雌の組織学的検査では、下腿三頭筋の萎縮と変性が 300 ppm 群で認められ、これ
637 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、300 ppm 群では、
638 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度の低下が認められた。SIDS
639 では、NOAEL は 3 ppm (0.1 mg/kg 体重/日) としている。MAK では、NOAEL は、30 ppm
640 (雄は 1.2 mg/kg 体重/日、雌は 1.4 mg/kg 体重/日) としている (MAK2007) (SIDS 2010)。

641 • 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 体重/日、
642 雌 : 0、20、42 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
643 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みられなかった。体重増加量
644 と摂餌量の減少が 0.1 % 群で認められた。雄の血液生化学的検査では、肝機能障害を示す

645 変化が認められた。種々の非腫瘍性病変が対照群を含む全群で観察されたが、肝臓も含
646 め、いずれもチウラム投与に起因した病変ではなかった。MAK は体重減少の結果から、
647 NOAEL を 18 mg/kg 体重/日としている (MAK 2007) (SIDS 2010)。

648 ・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
649 体重/日、雌 0、1.8、8.9、19 mg/kg 体重/日)のチウラム (純度: 97.5 %)を 104 週間混餌投
650 与した。体重、摂餌量の減少が、150 ppm 以上の群の雌雄で認められた。赤血球数、ヘ
651 モグロビン量、ヘマトクリット値の減少および MCV、MCH の高値が 150 ppm 以上の群
652 の雌で認められた。卵巣重量の減少が 300 ppm 群で認められた。病理組織学的検査では、
653 脾臓における脂肪症/脂肪浸潤、多巢性の腺房萎縮が 150 ppm 以上の群で、肝臓の髄外造
654 血の亢進が 150 ppm 以上の群の雄および 300 ppm 群の雌で、脾臓の髄外造血の亢進が 150
655 ppm 以上の群の雌で認められた。これらの結果から、NOAEL は雌雄とも 30 ppm (雄、1.5
656 mg/kg 体重; 雌 1.8 mg/kg 体重)であった (SIDS 2010)。

657 ・ICR マウス (雌雄各 10 匹/群)に、雄は 0、54、108、201 mg/kg 体重/日、雌は 0、62、118、
658 241 mg/kg 体重/日のチウラム (純度: 97.5 %)を 28 日間混餌投与した。用量に依存した摂
659 餌量および体重の減少が認められた。LOAEL は 54 mg/kg 体重/日であった (MAK 2007)。

660 ・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
661 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
662 度: 97.5 %)を 2 年間混餌投与した。死亡率の増加はみられなかった。体重および摂餌量
663 の減少が、中間用量と高用量群で認められた。一般状態では、皮膚 (主に耳介)の糜爛と
664 発赤が、雄は中間用量と高用量群、雌は高用量群のみで認められた。病理組織学的検査
665 では、網膜萎縮、膀胱の表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
666 の雌雄で認められた。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
667 腺胃部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皮
668 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、体重減少が
669 認められたことから、NOAEL を 15 ppm (3 mg/kg/日に相当)としている (MAK 2007) (SIDS
670 2010)。

671 ・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/日のチウラ
672 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みられ、それぞれ
673 12%、29%、92%であった。13 mg/kg 以上の群では、体重増加量が 15%減少し、血小板
674 数およびビリルビンの上昇、リンパ球数、赤血球数、ヘモグロビン量およびヘマトクリ
675 ット値の低下が認められた。50/37.5 mg/kg 群の雄では、ALT、AST および ALP 活性の上
676 昇、臓器重量の減少およ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。
677 MAK は、NOAEL を 3 mg/kg 体重/日としている (MAK 2007)。

678 ・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、2.3、7.3、
679 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。摂餌量および体重の
680 減少が雄の高用量群、摂餌量の減少が雌の中用量以上の群で認められた。赤血球数、総
681 タンパクおよびアルブミン量の減少が全ての投与群で認められた。ヘモグロビン量およ
682 びヘマトクリット値の減少が雌の高用量群で、血小板の減少が雄の中用量以上の群で認
683 められた。コレステロール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
684 組織学的検査では、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

685 mg/kg 体重/日、雌は 2.4^注 mg/kg 体重/日としている (MAK 2007) (注 2.3 のミスタイプと考
686 えられる)。
687 ・ビーグル犬 (雌雄各 6 匹/群、4~5 ヶ月齢)に、飼料中 0、30、90、250 ppm (雄 : 0、0.84、
688 2.6、7.4 mg/kg 体重/日、雌 : 0、0.90、2.5、7.2 mg/kg 体重/日)のチウラム (純度: 97.5 %)
689 を 52 週間混餌投与した。赤血球数の減少が 250 ppm 群の雄で、総タンパクの低値、コレ
690 ステロールの高値が 90 ppm 以上の群の雄と 250 ppm 群の雌で、アルブミンの低値が 250
691 ppm 群の雌雄で認められた。肝臓の絶対重量の増加が 90 ppm 以上の群の雄、肝臓の相対
692 重量の増加が 30 ppm 以上の群の雄と 250 ppm 群の雌で、肝/脳重量比の増加が 250 ppm
693 群の雄で認められた。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
694 結果から、NOAEL は、雄は 0.84 mg/kg 体重/日、雌は 2.5 mg/kg 体重/日であった (SIDS
695 2010)。
696 ・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 (純度: 98.7 %)
697 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
698 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
699 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
700 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、
701 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
702 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
703 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
704 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
705 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
706 群で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、
707 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
708 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
709 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。SIDS および MAK
710 は NOAEL を 0.4 mg/kg/日としている (MAK 2007) (SIDS 2010)。

711

712 オ 生殖毒性

713 吸入ばく露

714 ・調査した範囲内では、報告はない。

715

716 経口投与/経皮投与/その他の経路等

717 ・Wistar ラット雄 (25 匹/群)に、0、5、10、25 mg/kg 体重のチウラム (純度: 95 %)を 90 日
718 間経口投与した。投与各群で死亡率の増加 (25~33%)が認められた。また、体重増加量
719 の減少が 10 mg/kg 以上の群で認められ、精巣の相対重量の増加が 25 mg/kg 群で認められ
720 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の集簇など、
721 精巣の変性変化が 25 mg/kg 群で認められた。精巣ホモジネート中のコハク酸デヒドロゲ
722 ナーゼおよび酸性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
723 酸デヒ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 (MAK 2007)。

724 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 (純度:

725 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病理組織学的変
726 化は、低用量群 (5 mg/kg 群)でも認められ、その程度は時間および用量依存的であった
727 (Mishra et al.1993) (MAK 2007)。

728 • 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、無処置の発情前期の雌
729 に、9 時、11 時、13 時または 18 時に 12、25、50 mg/kg 体重のチウラム (純度: 98 %)を
730 単回腹腔内投与して調べた。50 mg/kg を 11 時あるいは 13 時に投与したすべてのラット
731 で排卵がブロックされた。25 mg/kg 群の 11 時投与ですべてのラットで排卵がブロックさ
732 れた。排卵した卵母細胞数には、対照群とチウラム投与群との間に差はみられなかった。
733 チウラムの 50 mg/kg 群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
734 サージは 25 mg/kg 群では、60 %の雌でブロックされたただけであった。血清中エストラジ
735 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、チウラム
736 は、LH サージが始まる前の感受期に投与すると、LH サージをブロックし、それに続く
737 排卵を抑制した (SIDS 2010)。

738 • 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-Evans ラット雌
739 の発情前期に 50 mg/kg 体重のチウラム (純度: 98 %)を 13 時に腹腔内投与し、その日の夜
740 に交配した。チウラムで誘発した排卵遅延群では、妊娠匹数と産児数が減少した。胎児
741 に形態的な異常はみられなかった。チウラム投与によって排卵が遅延しなかったラット
742 では、妊娠匹数、産児数に変化は見られなかった。従って、妊娠結果に対する影響は、
743 排卵遅延に伴うものであり、チウラムの直接作用ではない。排卵遅延の雌では、妊娠 7
744 日と 11 日におけ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
745 なかった。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アも
746 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、比較的低用量のチウラム
747 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いが、その他の妊娠パラ
748 メーターに影響がみられた (SIDS 2010)。

749 • 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 (純度: 99.4 %)
750 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 日前から、F1 は交配の 81
751 日前から投与を開始した。20、60、180 ppm 群の F0、F1 の交配前におけるチウラムの平
752 均摂取量は、それぞれ 1.4~1.8、4.2~5.4、12.2~16.4 mg/kg 体重/日であった。体重減少
753 が、F0 の親世代では 180 ppm 群、F1 の親世代では 60 ppm 以上の群の雌雄で認められた。
754 また、F0 の雌 (F1a 世代)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。
755 この体重減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
756 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 の雌 (F2a 世
757 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 180 ppm 群で認められ
758 た。摂餌量の減少が、180 ppm 群の F0 および F1 親世代の雌雄で認められた。生殖に関
759 する NOAEL は、投与に関連した変化が認められなかったことから 180 ppm (雄は 12.2~
760 14.9 mg/kg 体重、雌は 14.0~16.4 mg/kg 体重)であった。出生児の NOAEL は、授乳期間
761 を通じて出生児の体重減少が 180 ppm (F0)および 60 ppm 以上 (F1)で認められたことから
762 20 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 2010)。

763 • 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 毒性試験ガ
764 イドライン 416 準拠)。F0 の雄は 0、1.5、2.9、8.9 mg/kg 体重/日、雌は 0、2.3、4.6、14.0

765 mg/kg 体重/日のチウラム (純度: 97.6 %)を 81 日間混餌投与した。3 腹を検査に供した。1
766 番目の腹は、離乳後から交配開始までの 105 日間、雄は 0、1.8、3.8、11 mg/kg 体重/日、
767 雌は 0、2.4、5.1、16 mg/kg 体重/日を混餌投与した。摂餌量の減少が中間および高用量群
768 で認められ、体重増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
769 れた。母動物の全身毒性の NOAEL は 1.5 mg/kg 体重/日、出生児に対する NOAEL は 2.9
770 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 mg/kg 体重/日であ
771 った (MAK 2007)。

772 • SD ラットに、雄は 0、0.05、0.1、0.25 % (0、30、58、132 mg/kg 体重/日)、雌は 0、0.04、
773 0.2 % (0、30、96 mg/kg 体重/日)のチウラムを混餌投与した。各群 20 匹の離乳児の雄は、
774 無処置雌との交配前に少なくとも 13 週間投与した。未交配雌は 20 匹ずつの群に分け、
775 少なくとも 14 日間投与し、無処置雄と交配した。交配開始後は、全ての雌に対照飼料を
776 与えた。雌雄とも平均体重および摂餌量の抑制が見られた。132 mg/kg 群の雄の 70 %が
777 死亡し、これらのラッ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
778 が 132 mg/kg 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
779 数の減少が 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、チウラムは
780 30 mg/kg/日以上以上の投与量で生殖能に対して悪影響を及ぼすと考えられた (SIDS 2010)。

781 • SD ラット (雌、10~32 匹/群)に、0、40、90、136、164、200 mg/kg 体重/日)のチウラム
782 を妊娠 6 日~15 日まで (200 mg/kg 群は妊娠 6 日または 7 日~12 日まで)経口投与した。
783 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少が全ての投与群で認められ
784 た。着床数の減少が 164 mg/kg 以上の群で、吸収胚の増加およびそれに伴う胎児数の減
785 少が 136 mg/kg 以上の群で、胎児体重の減少が全ての投与群で認められた。136 mg/kg 群
786 では、ドーム型頭蓋、水頭症、胸骨分節未骨化、上後頭骨不完全骨化、椎体の分離、椎
787 体の浅裂などの異常が認められた。胎児の死亡、体重減少、異常発生率の上昇から、
788 LOAEL は 40 mg/kg 体重/日であった (SIDS 2010)。

789 • 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:99.0~99.8 %)
790 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胎盤重量の軽度な減
791 少が全ての投与群で、胎児体重の軽度な減少が 15 mg/kg 以上の群で認められた (いずれ
792 も背景データの範囲内)、30 mg/kg 群では胎児体重の減少が認められた。胎児の低体重に
793 伴う発育遅延ならびに骨化遅延が、30 mg/kg 群で認められた。胚・胎児毒性の NOAEL
794 は 7.5 mg/kg 体重/日であった。母動物体重と胎盤重量の減少が低用量群 (7.5 mg/kg 群)で
795 認められたことから、母動物毒性の LOAEL は 7.5 mg/kg 体重/日であった (MAK 2007)。

796 • 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 %)
797 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
798 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
799 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
800 た。MAK は母動物の NOAEL は 2.3 mg/kg 体重としている (MAK 2007)。

801 • 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 %)を妊娠 3
802 日~出産後 20 日まで混餌投与した。妊娠 3 日~妊娠 19 日までのチウラムの平均摂取量
803 は 0、1.4、3.7、7.2 mg/kg 体重/日であった。母動物は出産後、哺育 21 日、出生児は生後
804 4 日に雌雄各 5 匹に調整後、65 日齢に解剖するまで、発達神経毒性を調べた。90 ppm 群

805 の母動物で投与期間中に認められた主な症状は、眼瞼閉鎖および振戦であり、皮膚の蒼
806 白(pale skin)、眼球蒼白(pale eyes)、不整呼吸も認められた。また、体重の低値および摂餌
807 量の減少が認められた。剖検では、脾臓腫大、肝臓の退色、腎臓の退色、腸間膜リンパ
808 節のうっ血、下部消化管の暗色内容物が認められた。脳重量には対照群との間に差はみ
809 られなかった。児動物の神経行動学的検査では、自発運動量や聴覚性驚愕反応検査にチ
810 ウラムの影響はみられなかったが、90 ppm 群の 61/62 日齢の雄では驚愕反応のプレパレ
811 ス抑制が低下した。同じ日齢の雌ではモリス水迷路による記憶と学習に軽度の低下がみ
812 られた。これらの影響は児動物の生後の体重増加の抑制または体重低下を伴っていた。
813 以上の結果、発達神経毒性についての NOAEL は 45 ppm (3.8-9.2 mg/kg 体重/日)、母動物
814 に対する NOAEL は 45 ppm (3.8-9.2 mg/kg 体重/日)であった (SIDS 2010)(ECHA 2015)。
815 • Swiss マウス雄に 150 mg/kg 体重のチウラム (純度 75 %)を 7 週間混餌投与した優性致死
816 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数の増加が認められた。
817 MAK では、含有されている不純物の影響を除外することはできないことから、チウラ
818 ム単独の作用か否かは不明であったとコメントされている (MAK 2007)。
819 • 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 日まで強
820 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 で胚・胎児の死亡
821 率は増加したが、催奇形性は認められなかった (産衛 2008)。
822 • NZW ウサギ雌 (3 匹/群)に、0、1、5、7.5、10、20、40、80 mg/kg 体重のチウラム (純度:
823 99.1 %)を妊娠 7 日～19 日まで経口投与した。体重の軽度な増加抑制が 1 mg/kg 以上の群、
824 着床後胚損失の軽度な増加が 10、20、40、80 mg/kg の群で認められた。死亡率の増加、
825 一腹の全胚の吸収 (2 匹の雌)、着床後胚損失の明らかな増加が 20 mg/kg 以上の群で認め
826 られた (MAK 2007)。

827

828 カ 遺伝毒性

829 • *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変異試験に
830 おいて S9 mix 添加の有無にかかわらず陽性であった。ヒトリンパ球を用いたコメット試
831 験は S9 mix 添加の有無にかかわらず陽性、ヒトおよびラットの精巣細胞を用いた DNA
832 鎖切断試験では S9 mix 非添加でいずれも陽性、不定期 DNA 合成試験は、ヒトリンパ球
833 では S9 mix 添加で陽性、S9 mix 非添加で陰性であったが、ラット肝細胞では陰性であっ
834 た。姉妹染色分体交換試験は、S9 mix 添加の有無にかかわらずヒトリンパ球では陽性、
835 CHO 細胞では陰性であった。V79 チャイニーズハムスター細胞を用いた HPRT 試験は複
836 数の試験で S9 mix 添加の有無にかかわらず陰性であった。チャイニーズハムスター卵巣
837 (CHO)細胞を用いた染色体異常試験は、1 試験における S9 mix 添加での陽性を除いて複
838 数の試験で陰性であった。ヒトリンパ球を用いた小核試験は、S9 mix 添加の有無にかか
839 わらず陽性であった (MAK 2007) (SIDS 2010)。
840 • *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ットテスト
841 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投与あるいは腹腔内投
842 与した小核試験は、一部の試験を除き陰性であった。マウスに経口投与した染色体異常
843 試験は、精母細胞で polyploidy の増加がみられ、精原細胞では陽性と陰性の結果が得ら
844 れている。マウスを用いた優性致死試験は陽性であったが、純度 75 %のチウラムが使用

845
846
847

されており、MAK (2007)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
ョウジョウバエの伴性劣性致死試験は陽性であった (MAK 2007) (SIDS 2010)。

試験方法		使用細胞種・動物種・S9添加の有無・濃度	結果
In vitro	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537 大腸菌 WP2 _{uvrA} 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)	- -
	ネズミチフス菌 TA100、TA1535 TA98、TA102、TA1537、TA1538 大腸菌 WP2 _{uvrA} 大腸菌 WP2	3.75~240 µg/plate (±S9)	+
		≤1,000 µg/plate (±S9)	-
		≤1,000 µg/plate (±S9)	+
		≤1,000 µg/plate (+S9)	+
		≤1,000 µg/plate (-S9)	-
		(純度: 99.7 %)	
ネズミチフス菌 TA100、TA1535 TA98、TA1538 TA102、TA1537 (純度: 98 %)	50~200 µg/plate (±S9)	+	
	≤1,000 µg/plate (-S9)	-	
	≤1,000 µg/plate (+S9)	+	
	≤1,000 µg/plate (±S9)	-	
ネズミチフス菌 TA100、TA1535 TA98、TA102、TA1537、TA1538	10~1,000 µg/plate (+S9)	+	
	10~20 µg/plate (-S9)	+	
	≤1,000 µg/plate (±S9)	-	
コメット試験	ヒトリンパ球 0.1~8 µg/mL (±S9) (純度: 99.7 %)	+	

試験方法	使用細胞種・動物種・S9 添加の有無・濃度	結果
DNA 鎖切断試験 (アルカリ溶出法)	ヒト精巢細胞 2.4~24 µg/mL (-S9)	+
	ラット精巢細胞 2.4~72 µg/mL (-S9) (純度: >96 %)	+
不定期DNA 合成試験	ヒトリンパ球 5~50 µg/mL (-S9) 5~50 µg/mL (+S9) (純度: 98 %)	- +
	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 %)	+

試験方法		使用細胞種・動物種・S9添加の有無・濃度	結果	
In vivo	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	+		

848

849

- : 陰性 + : 陽性

850

851 生殖細胞変異原性

852 ・ *In vivo* で、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
853 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数の増加が
854 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ことはできないこと
855 から、チウラム単独の作用か否かは不明であったとコメントされている (MAK 2007)。

856 ・ *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ットテス
857 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投与あるいは腹腔内
858 投与した小核試験は、一部の試験を除き陰性であった。マウスに経口投与した染色体異
859 常試験は、精母細胞で polyploidy の増加がみられ、精原細胞では陽性と陰性の結果が得
860 られている。マウスを用いた優性致死試験は陽性であったが、純度 75 %のチウラムが使
861 用されており、MAK (2007)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。
862 ショウジョウバエの伴性劣性致死試験は陽性であった (MAK 2007) (SIDS 2010)。

863 ・ *In vitro* で、姉妹染色分体交換試験は、S9 mix 添加の有無にかかわらず CHO 細胞では陰
864 性であった。V79 チャイニーズハムスター細胞を用いた HPRT 試験は複数の試験で S9 mix
865 添加の有無にかかわらず陰性であった。チャイニーズハムスター卵巣 (CHO)細胞を用い
866 た染色体異常試験は、1 試験における S9 mix 添加での陽性を除いて複数の試験で陰性で
867 あった(MAK 2007) (SIDS 2010)。

868

869 キ 発がん性

870 吸入ばく露

871 ・ 調査した範囲内では、報告はない。

872

873 経口投与/経皮投与/その他の経路等

874 ・ 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
875 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
876 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
877 かった (SIDS 2010)。

878 ・ 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:
879 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
880 による変化は認められなかった (MAK2007)。

881 ・ 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
882 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
883 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
884 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)
885 (SIDS 2010)。

886 ・ 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
887 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、
888 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
889 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

- 890 (MAK 2007) (SIDS 2010)。
- 891 ・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
- 892 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
- 893 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
- 894 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
- 895 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)。
- 896 ・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
- 897 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
- 898 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
- 899 た腫瘍は認められなかった (MAK 2007)。
- 900 ・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
- 901 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
- 902 2007) (SIDS 2010)。

903

904 ク 神経毒性

905 吸入ばく露

- 906 ・調査した範囲内では、報告はない。

907

908 経口投与/経皮投与/その他の経路等

- 909 ・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、
- 910 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
- 911 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
- 912 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
- 913 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/
- 914 日であった (MAK2007)。
- 915 ・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
- 916 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。
- 917 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
- 918 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、
- 919 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
- 920 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。
- 921 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
- 922 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
- 923 では、神経伝導を測定できず、筋電図検査で運動単位の機能消失がみられた。このラッ
- 924 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。
- 925 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
- 926 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
- 927 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・
- 928 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
- 929 が認められた (SIDS 2010)。

930 ・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、
931 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
932 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
933 (35.2 %)とも認められた。機能観察総合評価 (FOB、Functional observational battery)では、
934 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
935 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
936 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
937 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)。
938 ・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、
939 試験終了後の剖検で、150、600 mg/kg の群の雄で、対照群と比べて脳重量の低値 (3.64%
940 および 3.48%)がみられた。150、600 mg/kg の群の雌の脳重量も対照群よりも低値 (3.65%、
941 3.26%)であったが、有意な差ではなかった (SIDS 2010)。
942 ・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 %)を妊娠 3
943 日～出産後 20 日まで混餌投与した。妊娠 3 日～妊娠 19 日までのチウラムの平均摂取量
944 は 0、1.4、3.7、7.2 mg/kg 体重/日であった。母動物は出産後、哺育 21 日、出生児は生後
945 4 日に雌雄各 5 匹に調整後、65 日齢に解剖するまで、発達神経毒性を調べた。90 ppm 群
946 の母動物で投与期間中に認められた主な症状は、眼瞼閉鎖および振戦であり、皮膚の蒼
947 白(pale skin)、眼球蒼白(pale eyes)、不整呼吸も認められた。また、体重の低値および摂餌
948 量の減少が認められた。剖検では、脾臓腫大、肝臓の退色、腎臓の退色、腸間膜リンパ
949 節のうっ血、下部消化管の暗色内容物が認められた。脳重量には対照群との間に差はみ
950 られなかった。児動物の神経行動学的検査では、自発運動量や聴覚性驚愕反応検査にチ
951 ウラムの影響はみられなかったが、90 ppm 群の 61/62 日齢の雄では驚愕反応のプレパレ
952 ス抑制が低下した。同じ日齢の雌ではモリス水迷路による記憶と学習に軽度の低下がみ
953 られた。これらの影響は児動物の生後の体重増加の抑制または体重低下を伴っていた。
954 以上の結果、発達神経毒性についての NOAEL は 45 ppm (3.8-9.2 mg/kg 体重/日)、母動物
955 に対する NOAEL は 45 ppm (3.8-9.2 mg/kg 体重/日)であった (SIDS 2010)(ECHA 2015)。
956

957 (2) ヒトへの影響 (疫学調査および事例)

958 ア 急性毒性

959 ・調査した範囲内では、報告はない。
960

961 イ 刺激性および腐食性

962 ・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、上気道の炎症、およ
963 び結膜炎が認められた (ACGIH 2021)。
964

965 ウ 感作性

966 ・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 33 施設から
967 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接触皮膚炎を疑う 873
968 例についてパッチテストの解析を行った。873 例の内訳は、製パン業 340 例、調理師 403
969 例、製肉業 130 例であった。最終的にアレルギー性接触皮膚炎と診断された従事者数は

970 213 例 (24.4 %)であった。アレルゲンとの関係を詳細に分析したところ、全被験母集団
971 と比較して食品加工会社の従事者は、ゴムの加硫促進剤として用いられたチウラム混合
972 物への感受性が 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
973 にお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)。

974 ・ 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、ゴム手袋に
975 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度は 82 人 (2.8 %)
976 と報告されている (産衛 2008)。特に、チウラム混合物に対して強い反応がみられた患者
977 (チウラム混合物に対する陽性反応がトリプルポジティブの 5 人中 3 人、ダブルポジティ
978 ブの 27 人中 7 人)では、1 %の亜鉛ジエチルジチオカルバメート (ワセリン中)に対する陽
979 性反応も認められた (MAK 2007)。

980 ・ 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、リンパ球芽球化試験を実施し
981 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、テトラメチルチウラム
982 モノスルフィド単独、またはテトラメチルチウラムモノスルフィドとチウラムの両方に
983 感作された患者の末梢血単核細胞が有意に増殖反応を示した (産衛 2008)。

984 ・ 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ことによる
985 影響として接触皮膚炎が報告されている (産衛 2008)。

986 ・ 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出現し、楽
987 器ケースを介するチウラムとの接触が疑われた (産衛 2008)。

988 ・ 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るという報
989 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出されず、ジチオカ
990 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 28 例についてパッチテスト
991 を行った結果では、チウラム系化合物であるチウラム 6/28、テトラメチルチウラムモノ
992 スルフィド 8/28、テトラエチルチウラムジスルフィド 6/28 と高い陽性率を示した。この
993 患者のうち 2 名は多重感作されており、チウラム系、ジチオカルバメート系のいずれに
994 も陽性反応を示した。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
995 っており、両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
996 が抗原決定に関与し、交叉反応を引き起こす可能性が示唆された。このため、チウラム
997 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接的にチウラムの
998 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 %が皮膚のア
1000 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
1001 複数の化学物質アレルゲンの皮膚テスト陽性であった (産衛 2008)。

1002 ・ 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 年～1993
1003 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)に対する陽性反応が、そ
1004 れぞれ 1 %および 2 %で認められた (MAK 2007)。

1005 ・ 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 種類に対し
1006 て 158 人の患者で、チウラム類の混合物に対しては 73 人の患者で陽性反応が認められた。
1007 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反応が認められた (MAK
1008 2007)。

1009 ・ 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 人について個々の

1010 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%チウラムに対して陽性反
1011 応を示した (MAK 2007)。

1012 • 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人の患者のうち3.8%
1013 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。また、317人の患者の
1014 うち8.8%でチウラム類の混合物に対する陽性反応が認められた (MAK 2007)。

1015 • 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、ゴム成分の少な
1016 くとも1種類に対して陽性反応が認められた。また、チウラム類の混合物に対しては569
1017 人、チウラムに対しては344人で陽性反応が認められた。同じ病院で1989年～1993年
1018 に実施した調査では、建設労働者の患者408人中97人がチウラム類の混合物に対して陽
1019 性を示した。また、検査した185人の患者のうち54人が1%チウラムに対して陽性であ
1020 った (MAK 2007)。

1021 • 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チテストで、
1022 4,564人の患者のうち203人(4.5%)に陽性反応が認められた。チウラム単独に対する陽
1023 性反応が85人中18人で認められた (MAK 2007)。

1024 • IVDKの病院で、1990年～1993年に約21,000人の患者のうち2,260人でチウラム混合物
1025 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合物に対する陽性反
1026 応がみられ、それらのうち87人(39.2%)で0.25%チウラム(ワセリン中)に対する陽性
1027 反応が認められた。チウラムだけに対する反応は11人で認められた (MAK 2007)。

1028 • IVDKの病院において、1995年～2001年に、約2,000人の職業性接触皮膚炎患者のパッ
1029 チテストで検査可能であったゴム成分の中で、チウラム類が最も高頻度で陽性反応を示
1030 し、チウラム混合物に対しては1,916人中12.9%が、チウラムに対しては1,420人中7.1%
1031 が陽性反応を示した。検査を行った全チウラム類に対する陽性反応の年間の頻度は、
1032 12.8%～20.9%であった (MAK 2007)。

1033 • イタリアの病院で、1994年～1998年に、手や腕の接触皮膚炎を発症した健康サービス従
1034 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
1035 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
1036 反応を示した (MAK 2007)。

1037 • 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
1038 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%)
1039 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
1040 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
1041 は8.7%であった (MAK 2007)。

1042 • 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%)、
1043 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
1044 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
1045 働者(4.8%)および冶金工と機械工(4.5%)であった (MAK 2007)。

1046 • 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
1047 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
1048 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
1049 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

1050 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。
1051 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。
1052 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
1053 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
1054 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
1055 たとしている(MAK 2007)。

- 1056 ・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
1057 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
1058 い(MAK 2007)。
- 1059 ・接触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
1060 の関連性を指摘している(MAK 2007)。
- 1061 ・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、
1062 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
1063 応を示した(MAK 2007)。
- 1064 ・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
1065 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
1066 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)。
- 1067 ・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%
1068 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
1069 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。さらなる試験では、10%
1070 チウラムで3、5、10あるいは15回の感作を行ったが、惹起後の陽性反応は、それぞれ
1071 25人中0人、25人中0人、22人中2人、18人中6人であった(MAK 2007)。
- 1072 ・ゴム工場でのアレルギー性の接触皮膚炎に関する報告では、チウラムばく露と関連性が
1073 あるとされている。チウラムを含む薬用せっけん、処理した植物への接触、ゴム製手袋
1074 の着用についての報告もある(ACGIH 2021)。

1075

1076 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)

- 1077 ・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人)では、
1078 対照群の193人と比べて、咳、眼刺激、胸部痛、頻脈、皮膚病変、肝機能障害の発現率
1079 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で動悸、速脈、めまい、低血
1080 圧などの症状がみられ、アルコール不耐性が認められた(MAK 2007)。

1081

1082 オ 生殖毒性

- 1083 ・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(人数不明)で、
1084 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ジオール量の減少および
1085 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た。胎児の心電
1086 図異常が、30%の妊婦で認められた。著者らは、チウラムとその代謝物であるCS₂が、
1087 銅含有モノアミノオキシダーゼあるいはセルロプラスミンの阻害を介して、セロトニン
1088 量を増加させたためとしている。MAKは、非ばく露対照者のデータがないこと、統計学
1089 の評価が実施されていないこと、ばく露あるいは調査した人数、正確なばく露量やばく

1090 露期間、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、この試験は評価に使用
1091 できないとしている (MAK 2007)。

1092

1093 カ 遺伝毒性

1094 ・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
1095 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を調べたところ、
1096 ばく露のないコントロールと比較し、ばく露期間に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)。

1098

1099 生殖細胞変異原性

1100 ・調査した範囲内では、報告はない。

1101

1102 キ 発がん性

1103 ・調査した範囲内では、報告はない。

1104

1105 発がんの定量的リスク評価

1106 ・(IRIS) (WHO/AQG-E 2000) (WHO/AQG-G 2005) (CalEPA 2011)に、ユニットリスクに関する
1107 情報なし (2016/08/01 検索)。

1108

1109 発がん性分類

1110 IARC : グループ 3 (IARC 1991)

1111 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与で腫瘍の
1112 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経口投与した場合、
1113 鼻腔の腫瘍発生率の増加がみられた。以上から、チウラムの発がん性に関してヒ
1114 トにおいても動物においても十分な証拠はないとされた。

1115

1116 日本産業衛生学会 : 情報なし (産衛 2020)

1117 EU CLP : 情報なし (EU CLP) (2021/09/10 検索)

1118 NTP 14th : 情報なし (NTP 2016)

1119 ACGIH : A4 (ACGIH 2021)

1120

1121 ク 神経毒性

1122 ・調査した範囲内では、報告はない。

1123

1124 (3) 許容濃度の設定

1125 ACGIH TLV-TWA : 0.05 mg/m³ (0.005 ppm) インハラブル(吸引性)画分および蒸気 (2014 年
1126 設定)、DSEN (2014 年設定)、A4 (1996 年設定) (ACGIH 2021)

1127 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
1128 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
1129 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

1130 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
1131 児についても感受性が高いとは思われない。刺激性が労働者で報告されているが、
1132 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
1133 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
1134 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
1135 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、他の試験では認めら
1136 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
1137 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
1138 体重は、吸入投与の 3.5 mg/m³ に相当する。TLV-TWA 0.05 mg/m³ (インハラブル(吸
1139 引性)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
1140 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
1141 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
1142 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
1143 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
1144 告する十分なデータはない。

1145

1146 日本産業衛生学会:許容濃度:0.1 mg/m³ (2008 年提案)、感作性物質 (皮膚第 1 群) (産衛 2020)
1147 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
1148 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
1149 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
1150 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
1151 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
1152 って、NOEL の範囲 0.03~0.15 mg/m³ の中間の値を取って、TLV (TWA)0.1 mg/m³ と
1153 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
1154 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
1155 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
1156 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
1157 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
1158 性の結果からのみ提案を行った (産衛 2008)。

1159

1160 DFG MAK : 1 mg/m³、Sh、妊娠リスクグループ C (2006 年設定) (MAK 2015)

1161 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
1162 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
1163 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
1164 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
1165 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
1166 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
1167 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
1168 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、
1169 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

1170 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
1171 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
1172 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
1173 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
1174 mg/m³ と算出できる (体重 70kg、吸入空気量を 10 m³、100%保持と仮定)。したが
1175 って、MAK 値は 1 mg/m³ が設定される。2002 年に、チウラムはピークばく露限度カ
1176 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
1177 ゴリーII が保持される。MAK 値を 1mg/m³ に下げた結果、エクスカージョンファク
1178 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
1179 mg/kg 体重/日 (ヒトにおいて 53 mg/m³ および 70 mg/m³ に相当)であり、ウサギの
1180 NOAEL は、5 および 10 mg/kg 体重/日 (ヒトにおいて 35 および 70 mg/m³ に相当)で
1181 ある。これらの NOAEL と MAK 値 1 mg/m³ の差は、妊娠リスクグループ C 分類の
1182 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
1183 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
1184 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
1185 対する感受性を起し、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
1186 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
1187 はチウラムの接触感受性を確認している。したがって、チウラムは”Sh”と指定され
1188 続ける。チウラムの呼吸器感受性を確認したヒトまたは動物の知見がないので、チ
1189 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
1190 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
1191 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
1192 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。
1193 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
1194 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
1195 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
1196 (MAK 2007)。

1197
1198 NIOSH REL : TWA 5 mg/m³ (NIOSH 2020)

1199 OSHA PEL : TWA 5 mg/m³ (OSHA PEL)

1200

1201 引用文献

- (ACGIH 2021) American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) : TLVs® and BELs® with 9th Edition Documentation. (CD-ROM 2021)
- (CalEPA 2011) California EPA: “Hot Spots Unit Risk and Cancer Potency Values” (updated 2011) (<http://oehha.ca.gov/media/downloads/crnrr/appendixa.pdf>)
- (Dalvi et al. 2002) Dalvi PS, Wilder-kofie T, Mares B, Lane C, Dalvi RR, Billups LH. Effect of cytochrome P450 inducers on the metabolism and toxicity of thiram in rats. *Vet Human Toxicol* 44: 331–333 (2002)
- (CAS 2021) Chemical Abstracts Service (CAS), a division of the American Chemical Society. Common Chemistry; CAS Registry Number®137-26-8, Tetramethylthiuram disulfide (https://commonchemistry.cas.org/detail?cas_rn=137-26-8&search=137-26-8)
- (ECHA 2015) The European Chemicals Agency (ECHA): Registration Dossier -Toxicological information -Neurotoxicity; Thiram (Publication dates Last modified 28-Apr-2015) (<https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/11311/7/10/1/?documentUUID=d703d5a4-51e4-4de1-acb9-7d2517f1229e>)
- (EU CLP) The European Chemicals Agency (ECHA): Harmonised classification - Annex VI of Regulation (EC) No 1272/2008 (CLP Regulation) CL Inventory (<https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/discli/details/116481>)
- (Guy and Potts 1993) Guy RH and Potts RO, 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/>)
- (ICSC 2000) International Chemical Safety Cards (ICSC) 国際化学物質安全性カード チウラム, ICSC 番号:0757 (2000). (https://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.display?p_lang=ja&p_card_id=0757&p_version=2)
- (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)
- (Knappek et al. 1989) Knappek 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 2020) The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) : NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards. Thiram , last reviewed: Feb 18, 2020. (<http://www.cdc.gov/niosh/npg/default.html>)
- (NITE) National Institute of Technology and Evaluation Chemical Risk Information

- CHRIP Platform (NITE CHRIP): 製品評価技術基盤機構 化学物質総合情報提供システム
 CHRIP-ID : C004-728-93A N,N,N'N'-テトラメチル-2,3-ジチアジチオスクシンアミド
- (NTP 2016) National Toxicology Program (NTP):14th Report on Carcinogens (2016)
 (<https://ntp.niehs.nih.gov/whatwestudy/assessments/cancer/roc/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) Screening Information Dataset (SIDS) Initial Assessment Report (SIAR) For SIAM 30 (The 30th SIDS Initial Assessment Meeting) in Paris 2010. : Disulfide, bis(dimethylthiocarbamoyl)- (https://hvpchemicals.oecd.org/UI/SIDS_Details.aspx?key=cab4073c-0229-4982-8d34-f603dbb93418&idx=0)
 - (WHO/A QG-E 2000) WHO “Air Quality Guidelines for Europe : Second Edition” , (2000)
 (<http://www.euro.who.int/document/e71922.pdf>)
 - (WHO/A QG-G 2005) WHO “Air Quality Guidelines – global update 2005
 (http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_SDE_PHE_OEH_06.02_eng.pdf)
 - (Wilschut A et al. 1995) Wilschut A, ten Berge WF, Robinson PJ, McKone TE. Estimating skin permeation. The validation of five mathematical skin permeation models. Chemosphere 30: 1275-1296 (1995)
 - (化工日 2021) 化学工業日報社 : 17221 の化学商品 (2021)
 - (経産省 2021) 経済産業省 : 優先評価化学物質の製造・輸入数量 (2019 年度実績)(2021)
 - (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)
 (http://joh.sanei.or.jp/pdf/J50/J50_5_06.pdf)
 - (産衛 2020) 日本産業衛生学会 (JSOH) : 許容濃度の勧告 (2020 年度)、産業衛生学雑誌 62 巻 5 号 198-230 (2020)
 (<https://www.sanei.or.jp/images/contents/309/kyoyou.pdf>)