

リスク評価書（案）  
（有害性評価部分）  
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	8
別添2 有害性評価書	14

1 1 物理化学的性質

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

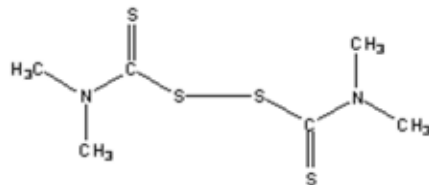
4 別 名：チウラム、チラム、THIRAM、Tetramethylthiuram disulfide、

5 Bis(dimethylthiocarbamoyl)disulfide、TMTD、

6 Tetramethylthioperoxydicarbonic diamide

7 化学式：C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>S<sub>4</sub> / (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N-CS-S-S-CS-N (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

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

引火点 (C.C.)：89℃

比重 (水=1)：1.3 g/cm<sup>3</sup>

発火点：—

沸点：129℃ (2.6kPa)

爆発限界 (空气中)：—

蒸気圧：無視できる (20℃)

溶解性 (水)：溶けない

2.3×10<sup>-3</sup> Pa (25℃)

18 mg/L (室温)

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℃

換算係数：

1 ppm=9.8 mg/m<sup>3</sup> (25℃)

1 mg/m<sup>3</sup>=0.102 ppm (25℃)

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)

20 麦類、タバコ、リンゴ、芝生の病害の殺菌剤

21 製造業者：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

22 工業、輸入品=ランクセス

23 殺菌剤 大内新興化学工業、協友アグリ、ホクサン、日本曹達、米澤化学、

24 レインボー薬品

25

26 2 有害性評価の結果 (別添1及び別添2参照)

27 (1) 発がん性

28 ○ ヒトに対する発がん性は判断できない

29 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

30 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  
31 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。

32 (各評価区分)

33 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）

34 産衛学会：情報なし

35 EU CLP：情報なし

36 NTP 14<sup>th</sup>：情報なし

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

38

39 閾値の有無：判断できない

40 根拠：「遺伝毒性」の判断を根拠とする。

41 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  
42 ない。

43

44 (2) 発がん性以外の有害性

45 ○急性毒性

46 致死性

47 ラット

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

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

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

51 マウス

52 吸入毒性：報告なし

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

54 経皮毒性：報告なし

55 ウサギ

56 吸入毒性：報告なし

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

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

59

60 健康影響

61 ・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  
62 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、  
63 肝臓および尿管の巣状壊死、小脳および延髄の斑状脱髄が認められた。

64

65 ○皮膚刺激性／腐食性：あり

66 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  
67 れた。

68 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  
69 ったが、24時間後には軽微な刺激性が認められた。

70

71 ○眼に対する重篤な損傷性／刺激性：あり  
72 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。  
73 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  
74 刺激性が100 mg/24 Hで認められている。  
75  
76 ○皮膚感作性：あり  
77 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  
78 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  
79 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、  
80 チウラムを皮膚感作性物質第1群に分類している。  
81  
82 ○呼吸器感作性：判断できない  
83 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  
84 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  
85 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、  
86 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。  
87  
88 ○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）  
89 NOAEL = 0.4 mg/kg 体重/日  
90 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.  
91 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  
92 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  
93 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  
94 、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  
95 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  
96 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  
97 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  
98 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  
99 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  
100 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  
101 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  
102 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  
103 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  
104 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  
105 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M  
106 AKはNOAELを0.4 mg/kg/日としている。  
107  
108 不確実係数：10  
109 根拠：種差（10）  
110 評価レベル：0.24 mg/m<sup>3</sup>（0.02 ppm）  
111 計算式：0.4 mg/kg × 1/10 × 60 kg/10 m<sup>3</sup> = 0.24 mg/m<sup>3</sup>

112  
113  
114  
115  
116  
117  
118  
119  
120  
121  
122  
123  
124  
125  
126  
127  
128  
129  
130  
131  
132  
133  
134  
135  
136  
137  
138  
139  
140  
141  
142  
143  
144  
145  
146  
147  
148  
149  
150  
151  
152

○生殖毒性：判断できない

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。

(参考)

NOAEL = 2.3 mg/kg体重/日

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。

不確実係数：10

根拠：種差 (10)

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

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)

○遺伝毒性：あり

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*in vitro*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。*In vivo*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。

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

153 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を認めつ  
154 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い。

155  
156 ○神経毒性：あり

157 NOAEL = 2.04 mg/kg 体重/日

158 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  
159 .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  
160 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31.82  
161 mg/kg群（35.2 %）とも認められた。機能観察総合評価（FOB、Functional observa  
162 tional 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  
163 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  
164 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  
165 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.  
166 26 mg/kg/日であった。

167 不確実係数：10

168 根拠：種差（10）

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

170 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>

171  
172 (3) 許容濃度等

173 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）、DSEN  
174 （2014年設定）、A4（1996年設定）

175 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  
176 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  
177 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  
178 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  
179 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  
180 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  
181 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  
182 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  
183 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  
184 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  
185 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  
186 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  
187 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  
188 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  
189 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  
190 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  
191 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  
192 する十分なデータはない。

194 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)

195 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  
196 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  
197 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  
198 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  
199 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  
200 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>  
201 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  
202 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  
203 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  
204 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  
205 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  
206 毒性の結果からのみ提案を行った。

207  
208 DFG MAK： 1 mg/m<sup>3</sup>、Sh、妊娠リスクグループ C (設定年 2006)

209 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  
210 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  
211 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  
212 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。  
213 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  
214 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  
215 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  
216 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  
217 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、  
218 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。  
219 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  
220 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  
221 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  
222 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  
223 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  
224 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  
225 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  
226 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  
227 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  
228 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>  
229 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  
230 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  
231 知見は、チウラムが接触アレルゲンとしてリスクを起こし続けていることを示して  
232 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  
233 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陽性の患者  
234 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

235 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”  
236 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  
237 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  
238 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  
239 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  
240 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  
241 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  
242 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  
243 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  
244 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  
245 (MAK 2007)。

246

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

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

249

#### 250 (4) 評価値

251 ○一次評価値 : なし

252 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  
253 レベルが二次評価値の十分の一以上であるため。

254 ※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、  
255 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。

256

257 ○二次評価値 : 0.05 mg/m<sup>3</sup>

258 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。

259 ※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  
260 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  
261 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」  
262 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のばく露限界値を採  
263 用している。



264  
265  
266

## 有害性総合評価表

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> <ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> </ul>
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> <ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> </ul> <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"> <li>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。</li> </ul>
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</p> <p>根拠：種差 (10)</p> <p>評価レベル = 0.24 mg/m<sup>3</sup> (0.02 ppm)</p> <p>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巢毒性があり、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: <math>2.3 \text{ mg/kg} \times 1/10 \times 60 \text{ kg}/10 \text{ m}^3 = 1.38 \text{ mg/m}^3 (0.14 \text{ ppm})</math></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と陽性、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</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>

<p>ク 神経毒性</p>	<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>
<p>ケ 許容濃度の設定</p>	<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)</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、皮膚感受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/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。</p> <p>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</p>

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ギー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こし、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。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>

## 有害性評価書

267  
 268  
 269  
 270  
 271  
 272  
 273  
 274  
 275  
 276  
 277  
 278  
 279  
 280  
 281  
 282  
 283  
 284  
 285  
 286  
 287  
 288  
 289  
 290  
 291  
 292  
 293  
 294  
 295  
 296  
 297  
 298

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）	溶解性（水）：溶けない
2.3×10 <sup>-3</sup> Pa（25°C）	18 mg/L（室温）
蒸気密度（空気=1）：—	オクターム/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

299 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  
300 はほとんどなく、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  
301 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  
302 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  
303 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%)  
304 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。

305 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。

306 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、住友化学、  
307 TMT (チウラム)=川口化学工業、輸入品=ランクセス

308

#### 309 4. 健康影響

##### 310 【体内動態 (吸収・分布・代謝・排泄)】

##### 311 吸収・分布・代謝・排泄

- 312 ・ 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  
313 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  
314 ど、最終的に主に尿と糞便を通じて排泄される (産衛 2008)。
- 315 ・ 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)  
316 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 時間のチウラム吸収量は、それ  
317 ぞれ 0.06 mg または 0.05 mg であった (MAK 2007)。
- 318 ・ 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>)が検出された (ACGIH  
319 2014)。
- 320 ・ 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 (放射化学的純度: 100 %)   
321 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  
322 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  
323 回収され、血液、骨、肝臓中にかなりの量のチウラムないしはその代謝物が認められた。総  
324 回収率に投与量、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  
325 り、CO<sub>2</sub>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  
326 るいは尿中の細菌によって揮発性物質に分解されたと推察された (MAK 2007)  
327 (SIDS 2010)。
- 328 ・ 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 チウラ  
329 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の 35～40 %が  
330 尿中、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  
331 速やかに排泄され、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つ  
332 た。96 時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、  
333 骨格筋で低かった。総回収率は雄が 85 %、雌が 93 %であった (SIDS 2010)。
- 334 ・ 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 回混餌投与した。  
335 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>の形で呼気中、38 %が  
336 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 6 %が体内に残存してお  
337 り、合計で 105 %の放射活性が回収された。投与量の 85 %がラットの全身循環中に吸収さ  
338 れ、放射活性の胆汁を介した糞中排泄はないと推察された (MAK 2007)。
- 339 ・ 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 %)を経口投与



340 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 %が揮発性物質中に、  
341 25～45 %が尿中に回収され、総回収率は 94 %であり、チウラムの多くは CO<sub>2</sub>、CS<sub>2</sub>、COS  
342 などの揮発性物質に代謝されると推察された (SIDS 2010)。

343

#### 344 代謝

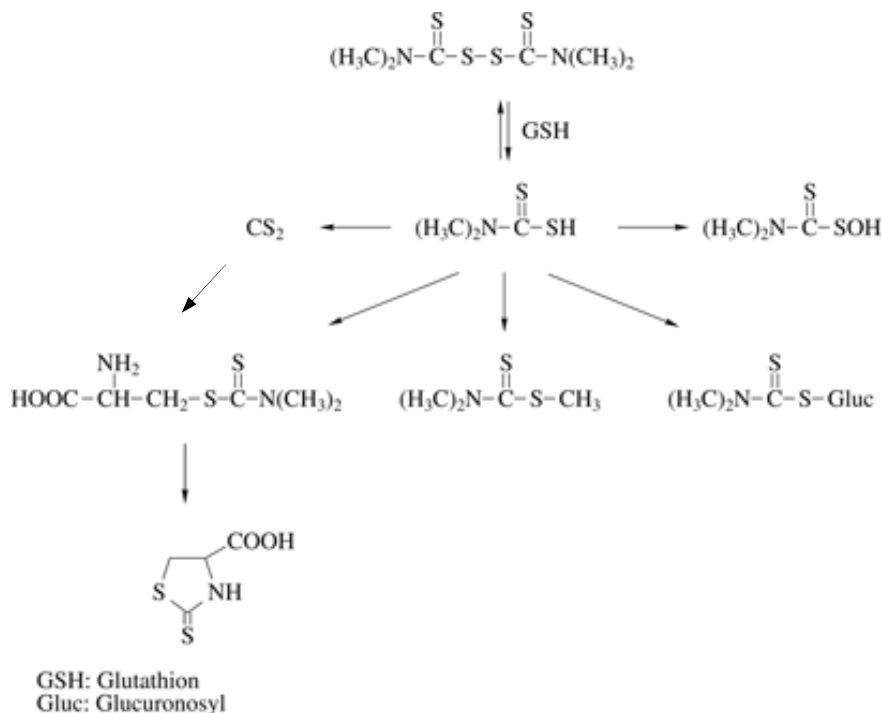
345 ・チウラムは、CS<sub>2</sub>、硫化水素、ジメチルアミンなどの毒性物質に分解される。CS<sub>2</sub> はシトク  
346 ロム P-450 モノオキシゲナーゼ系により肝臓中で不安定な酸素中間体に代謝され、さらに硫  
347 黄原子、硫化カルボニル (COS)、二酸化炭素 (CO<sub>2</sub>)に自然に分解されるか、あるいは加水分  
348 解により硫黄原子、モノチオカルバメートになり、呼気中に COS と CO<sub>2</sub>、尿中に無機硫酸  
349 塩と有機硫黄化合物として排泄される。もしくは、ヒト、動物ともにアミノ酸との反応によ  
350 ってジチオカルバメートが生成される。すなわち、CS<sub>2</sub> および COS がそれぞれ内因性のグ  
351 ルタチオン型の TTCA (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-  
352 カルボン酸と結合し、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、  
353 メ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代謝さ  
354 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。硫化物の主要な酸  
355 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泄される。また、メチル化経  
356 路も解毒経路として機能している。金属タンパク質との反応は、硫化水素の毒性の主要なメ  
357 カニズムである。水素は、また、タンパク質中のジスルフィド架橋を減少させる。硫化水素  
358 は、主に硫酸 (フリーの硫酸塩またはチオ硫酸塩)として尿中に排泄され、また、一部はその  
359 まま呼気中および糞便や放屁中に排泄される (SIDS 2010)。

360 ・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 %がジメチル  
361 ニトロソアミンに変換された (MAK 2007)。

362 ・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、CS<sub>2</sub> がチ  
363 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 時間後まで呼気中に排泄さ  
364 れ、その生成量はチウラムの投与量と相関し、また、フェノバルビタール前処理によって増  
365 加、非特異的シトクロム P-450 阻害剤 SKF525-A ( $\alpha$ -フェニル- $\alpha$ -プロピルベンゼン酢酸 2-  
366 (ジエチルアミノ)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  
367 時間後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  
368 ンズフェタミン 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  
369 AST 活性の上昇が 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  
370 代謝物であり、肝毒性の原因となる可能性が示唆された (SIDS 2010)。

371 ・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  
372 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投与した。24 時  
373 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 %が尿中に排泄された。尿中  
374 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投与した放射活性の 10 %、ジメ  
375 チルジチオカルバミン酸のアラニン複合体が 9 %、ジメチルジチオカルバミン酸のグルクロ  
376 ニド複合体が 7%、CS<sub>2</sub> のアラニン誘導体が 3 %、ジメチルジチオカルバミン酸のメチルエス  
377 テルが 2 %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  
378 ら、チウラ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  
379 れ、それ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。チ  
380 ウラムの代謝経路を図-1 に示す (MAK 2007)。

381 • 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  
 382 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-  
 383 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  
 384 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  
 385 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  
 386 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  
 387 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  
 388 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  
 389 2007)。



390 図-1 チウラムの代謝経路 (MAK 2007 一部改変)

391 (1) 実験動物に対する毒性

392 ア 急性毒性

393 致死性

394 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  
 395 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	560 mg/kg 体重 640 mg/kg 体重	210 mg/kg 体重 250 mg/kg 体重

	体重 1,250 mg/kg 体重 雄:4,000 mg/kg 体重 雌:3,800 mg/kg 体重	雄:4,000 mg/kg 体重 雌:1,900 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

400

401

#### 健康影響

402

- 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)。

403

404

405

406

407

408

409

410

411

412

413

414

415

416

417

- 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、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 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れなかった (SIDS 2010)。

418

#### イ 刺激性および腐食性

419

420

421

422

423

424

425

- 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 (MAK 2007)。
- 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 (産衛 2008)。
- 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 2007)。

426

427

428

429

430

431

432

433

#### ウ 感作性

- 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%、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%、貼付 1%感作群)に陽性反応が認められた (MAK2007)。
- 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いても 10 匹中 4 匹

434 で陽性反応が認められた。この試験では、いくつかのジチオカルバメート類との交差反  
435 応がみられた (MAK2007)。

436 ・ 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  
437 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、  
438 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  
439 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  
440 はアレルギー反応とは考えていない (MAK2007)。

441 ・ 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  
442 に FCA (Freund's complete adjuvant)を用いた試験では、0.3 %および 1 %のチウラム  
443 で惹起 72 時間後の平均反応が、各々 1.2 および 1.9 (等級: 0~3)であった。さらに、チ  
444 ウラムとテト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  
445 (MAK2007)。

446 ・ 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  
447 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  
448 パッチ感作、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  
449 認められなかった (MAK2007)。

450 ・ 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  
451 を引き起こす濃度 (EC<sub>3</sub> 値)は 6 %であった (MAK2007)。

452 ・ 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  
453 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 %~0.25 %のチウラ  
454 ム処理ではリンパ球増殖の増加はみられなかった (MAK2007)。

455

456 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)

457 吸入ばく露

458 ・ 調査した範囲内では、報告はない。

459

460 経口投与/経皮投与/その他の経路等

461 ・ 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  
462 体重/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、  
463 摂餌量の低下が 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  
464 上の群の雌雄で、MCH、白血球数の上昇が 500 ppm 以上の群の雌雄で、MCV の上昇  
465 が 1,000 ppm 群の雌および 500ppm 以上の群の雄で、好中球、リンパ球、単球の絶対  
466 数の上昇が 1,000 ppm 群の雌雄で認められた。雌では、塩素の上昇が 1,000 ppm 群、  
467 BUN の上昇が 500 ppm 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  
468 ミンの低下が 500 ppm 以上の群で認められた。雄では総タンパクの低下が 500 ppm 以  
469 上の群で認められた。グルコースの低下が 500 ppm 以上の群の雌雄で認められた。500  
470 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 以上の  
471 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。剖検時の肉眼的  
472 観察では、一部のラットで非腺胃部にびらんが認められ、腸間膜リンパ節に散発的ある  
473 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 以上の群の雌雄で非  
474 腺胃部の粘膜に、粘膜下炎症や浮腫を伴うびらん/潰瘍または粘膜過形成、あるいはその

475 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/日)であった (MAK  
476 2007) (SIDS 2010)。  
477

478 • 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  
479 /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、摂餌量の減少が認めら  
480 れ、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  
481 群で 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  
482 伴う中等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、  
483 58、132 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  
484 の軽度な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  
485 /日であった (SIDS 2010)。なお、MAK では、最低用量の 30 mg/kg 群で体重、摂餌量  
486 の減少がみられたことから、LOAEL を 30 mg/kg 体重/日としている (MAK2007)。

487 • 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  
488 日間強制経口投与した。投与各群で死亡率の増加 (25~33%)が認められた。下痢、流涎、  
489 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  
490 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。  
491 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、精  
492 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  
493 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  
494 ン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。また、血清中  
495 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 mg/kg 体重と  
496 している (MAK 2007)。

497 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:  
498 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  
499 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。上記に示した精巣の  
500 病理組織学的変化は、時間および用量依存的であった。MAK は LOAEL を 5 mg/kg 体  
501 重/日としている (MAK 2007)。

502 • 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  
503 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  
504 関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  
505 26 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  
506 が認められた。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  
507 化学的検査では、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  
508 の 52 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  
509 群、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  
510 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 mg/kg 群:  
511 14/16 匹)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  
512 匹)でみられたが、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  
513 育抑制と膵臓への脂肪浸潤から、LOAEL を 5 mg/kg 体重としている (SIDS 2010)。

514 • 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  
515 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かった。50 mg/kg

516 群の雌雄で、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  
517 び脳<sup>5</sup>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  
518 雄でコ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  
519 非腺胃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  
520 mg/kg 以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  
521 は NOAEL 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  
522 を 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 体重と判  
523 断している (Knapek et al. 1989)(MAK 2007)(ACGIH 2014)。なお、MAK は、ヘモグ  
524 ロビン量と臓器重量の結果から、NOAEL を 5 mg/kg 体重/日としている(MAK 2007)。  
525 • 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  
526 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  
527 週間混餌投与した。投与期間の最後の 8 週間における死亡率が雌の 30、300 ppm 群で  
528 軽度に上昇したが、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つ  
529 た (発生率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  
530 あることから、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、  
531 雌雄とも投与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  
532 がみられた。雌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  
533 雄は 8.4 %、雌は 11.0%少ないだけであつた。雌の 300 ppm 群でヘマトクリット値、ヘ  
534 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な減少傾向  
535 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れた。300 ppm 群の  
536 雄で、AST の上昇、腎臓の絶対重量、筋肉 (下腿三頭筋)の絶対および相対重量の減少  
537 が認められた。また、雌では、甲状腺の絶対重量の増加が 30 ppm 以上の群でみられ、  
538 これらの群では AST の上昇も認められた。肝臓、腎臓および筋肉の絶対重量の減少が、  
539 雌の 300 ppm 群で認められた。雌の組織学的検査では、下腿三頭筋の萎縮と変性が 300  
540 ppm 群で認められ、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。  
541 その他、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度  
542 の低下が認められた。SIDS では、NOAEL は 3 ppm (0.1 mg/kg 体重/日)としている。  
543 MAK では、NOAEL は、30 ppm (雄は 1.2 mg/kg 体重/日、雌は 1.4 mg/kg 体重/日)と  
544 している (MAK2007) (SIDS 2010)。  
545 • 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/  
546 日、雌 : 0、20、42 mg/kg 体重/日)のチウラムを 104 週間混餌投与し、投与終了後、8  
547 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みられなかった。体重  
548 増加量と摂餌量の減少が 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  
549 害を示す変化が認められた。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、  
550 肝臓も含め、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  
551 結果から、NOAEL を 18 mg/kg 体重/日としている (MAK 2007) (SIDS 2010)。  
552 • 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  
553 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  
554 投与した。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、  
555 ヘモグロビン量、ヘマトクリット値の減少および MCV、MCH の高値が 150 ppm 以上  
556 の群の雌で認められた。卵巣重量の減少が 300 ppm 群で認められた。病理組織学的検

557 査では、脾臓（脂肪症/脂肪浸潤、多巣性の腺房萎縮）が 150 ppm 以上の群で、肝臓の髓  
558 外造血の亢進が 150 ppm 以上の群の雄および 300 ppm 群の雌で、脾臓の髓外造血の亢  
559 進が 150 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  
560 ppm（雄、1.5 mg/kg 体重；雌 1.8 mg/kg 体重）であった（SIDS 2010）。

- 561 • 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、  
562 118、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  
563 した摂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  
564（MAK 2007）。
- 565 • 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  
566 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  
567 ム（純度：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  
568 摂餌量の減少が、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）  
569 の糜爛と発赤が、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  
570 織学的検査では、網膜萎縮、膀胱の表層移行上皮における細胞質内タンパク様滴が  
571 中・高用量群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  
572 の雌雄で、非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  
573 増加と副腎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  
574 は、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）としてい  
575 る（MAK 2007）（SIDS 2010）。
- 576 • 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  
577 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みられ、それぞれ  
578 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  
579 小板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  
580 クリ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  
581 活性の上昇、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  
582 められた。MAK は、NOAEL を 3 mg/kg 体重/日としている（MAK 2007）。
- 583 • 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、  
584 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  
585 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群で認められた。赤血球数、  
586 総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  
587 よ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  
588 認められた。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  
589 び組織学的検査では、投与に関連した変化は認められなかった。MAK は LOAEL を雄  
590 は 2.2 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 のミス  
591 タイプと考えられる）。
- 592 • 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、  
593 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 %）  
594 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  
595 レ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  
596 250 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  
597 の相対重量の増加が 30 ppm 以上の群の雄と 250 ppm 群の雌で、肝/脳重量比の増加が

598 250 ppm 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。  
599 以上の結果から、NOAEL は、雄は 0.84 mg/kg 体重/日、雌は 2.5 mg/kg 体重/日であつ  
600 た (SIDS 2010)。

601 ・ 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%)  
602 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  
603 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。  
604 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  
605 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  
606 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  
607 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、  
608 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  
609 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、  
610 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  
611 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死を伴う脂肪変  
612 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、  
613 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  
614 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  
615 かった。SIDS および MAK は NOAEL を 0.4 mg/kg/日としている (MAK 2007)(SIDS  
616 2010)。

617  
618 オ 生殖毒性

619 吸入ばく露

620 ・ 調査した範囲内では、報告はない。

621  
622 経口投与/経皮投与/その他の経路等

623 生殖能

624 ・ 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  
625 日間経口投与した。精巢の相対重量の増加が 25 mg/kg 群で認められた。生殖細胞の脱  
626 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、精巢の変性変化  
627 が 25 mg/kg 群で認められた。精巢ホモジネート中のコハク酸デヒドロゲナーゼおよび  
628 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-リン酸デヒドロ  
629 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)。

630 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:  
631 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  
632 変化は、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つ  
633 た (Mishra et al.1993) (MAK 2007)。

634 ・ 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  
635 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  
636 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から、チ  
637 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)。

638 ・ 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



639 雌に、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%）  
640 を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  
641 ット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  
642 ックされた。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  
643 かった。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  
644 たが、このサージは25 mg/kg群では、60%の雌でブロックされただけであった。血清  
645 中エストラジオールには、対照群と50 mg/kg群との間に差はみられなかった。以上の  
646 結果、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サージをブロッ  
647 クし、それに続く排卵を抑制した（SIDS 2010）。

- 648 ・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  
649 雌の発情前期に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  
650 の夜に交配した。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。  
651 胎児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  
652 ットでは、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  
653 は、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  
654 娠7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  
655 みられなかった。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  
656 スコアも減少しており、生存胎児に発育遅延がみられた。以上の結果、比較的低用量の  
657 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いが、その他の  
658 妊娠パラメーターに影響がみられた（SIDS 2010）。
- 659 ・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%）  
660 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  
661 81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  
662 ムの平均摂取量は、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。  
663 体重減少が、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  
664 認められた。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  
665 が認められた。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、  
666 10%以下）。F0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。  
667 F1の雌（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180  
668 ppm群で認められた。摂餌量の減少が、180 ppm群のF0およびF1親世代の雌雄で認  
669 められた。生殖に関するNOAELは、投与に関連した変化が認められなかったことから  
670 180 ppm（雄は12.2~14.9 mg/kg体重、雌は14.0~16.4 mg/kg体重）であった。出生児  
671 のNOAELは、授乳期間を通じて出生児の体重減少が180 ppm（F0）および60 ppm以  
672 上（F1）で認められたことから20 ppm（雄は1.4~1.7 mg/kg体重、雌は1.6~1.8 mg/kg  
673 体重）であった（SIDS 2010）。
- 674 ・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  
675 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、雌は0、2.3、4.6、  
676 14.0 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  
677 した。1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  
678 体重/日、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  
679 よび高用量群で認められ、体重増加量および出生児体重の減少が高用量群で、F0、F1

680 世代とも認められた。母動物の全身毒性の NOAEL は 1.5 mg/kg 体重/日、出生児に対  
681 する NOAEL は 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  
682 は 11 mg/kg 体重/日であった (MAK 2007)。

683 • 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、  
684 0.04、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  
685 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。未交配雌は 20 匹ずつの群  
686 に分け、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  
687 対照飼料を与えた。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  
688 雄の 70 %が死亡し、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  
689 殖能力の低下が 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  
690 床数および産児数の減少が 30 mg/kg 群で認められた。母動物の産児数が減少したこと  
691 から、チウラムは 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  
692 れた (SIDS 2010)。

693

#### 694 発生毒性

695 • 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  
696 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 日まで)経口投与し  
697 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少が全ての投与群で認めら  
698 れた。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  
699 減少が 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  
700 群では、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、  
701 椎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、  
702 LOAEL は 40 mg/kg 体重/日であった (SIDS 2010)。

703 • 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 %)  
704 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  
705 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  
706 ずれ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  
707 重に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  
708 NOAEL 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  
709 mg/kg 群)で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  
710 (MAK 2007)。

711 • 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 %)  
712 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  
713 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  
714 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  
715 められた。MAK は母動物の NOAEL は 2.3 mg/kg 体重としている (MAK 2007)。

716 • 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  
717 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 で胚・胎児の  
718 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)。

719 • 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  
720 度: 99.1 %)を妊娠 7 日~19 日まで経口投与した。体重の軽度な増加抑制が 1 mg/kg 以

721 上の群、着床後胚損失の軽度な増加が 10 mg/kg 以上の群で認められた。死亡率の増加、  
 722 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  
 723 められた（MAK 2007）。

724 ・ 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  
 725 娠 3 日～出産後 20 日まで混餌投与した。妊娠 3 日～妊娠 19 日までのチウラムの平均摂  
 726 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 日に雌雄各 5 匹に調  
 727 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状は、眼瞼閉鎖および振戦  
 728 であり、皮膚の蒼白、眼球蒼白、不整呼吸も認められた。90 pp 群の母動物では、体重  
 729 の低値および摂餌量の減少が認められた。母動物の剖検では、90 ppm 群で脾臓腫大、  
 730 肝臓の退色、腎臓の退色、腸間膜リンパ節のうっ血、下部消化管の暗色内容物が認めら  
 731 れた。脳重量には対照群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  
 732 性についての LOAEL は 90 ppm（7.2 mg/kg 体重/日）、母動物に対する NOAEL は 45  
 733 ppm（3.7 mg/kg 体重/日）であった（SIDS 2010）。

734  
 735 カ 遺伝毒性

736 ・ *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  
 737 において S9 mix 添加の有無にかかわらず陽性であった。ヒトリンパ球を用いたコメッ  
 738 ト試験は 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巢細胞を用いた  
 739 DNA 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  
 740 ンパ球では 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  
 741 性であった。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  
 742 では陽性、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  
 743 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。チャイニー  
 744 ズハムスター卵巣（CHO）細胞を用いた染色体異常試験は、1 試験における S9 mix 添加  
 745 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核試験は、S9  
 746 mix 添加の有無にかかわらず陽性であった（MAK 2007）（SIDS 2010）。

747 ・ *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  
 748 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  
 749 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  
 750 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  
 751 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  
 752 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  
 753 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）。

754

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WP2uvrA  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	3.75~240 µg/plate (±S9)	+
			TA98、TA102、TA1537、TA1538	≤1,000 µg/plate (±S9)	-
			大腸菌WP2 $uvrA$	≤1,000 µg/plate (±S9)	+
			大腸菌WP2	≤1,000 µg/plate (+S9)	+
				≤1,000 µg/plate (-S9)	-
				(純度: 99.7 %)	
		ネズミチフス菌 TA100、TA1535	50~200 µg/plate (±S9)	+	
		TA98、TA1538	≤1,000 µg/plate (-S9)	-	
			≤1,000 µg/plate (+S9)	+	
		TA102、TA1537	≤1,000 µg/plate (±S9)	-	
			(純度: 98 %)		
		ネズミチフス菌 TA100、TA1535	10~1,000 µg/plate (+S9)	+	
		TA98、TA102、TA1537、TA1538	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 %)		

DNA鎖切断試験 (アルカリ溶出法)	ヒト精巣細胞 2.4~24 µg/mL (-S9)	+
	ラット精巣細胞 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%)	+	
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	+

－：陰性　＋：陽性

755  
756  
757  
758  
759  
760  
761  
762  
763  
764  
765  
766  
767  
768  
769  
770  
771  
772  
773  
774  
775  
776  
777  
778  
779  
780  
781  
782  
783  
784  
785  
786  
787  
788  
789  
790

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)。

791  
792  
793  
794  
795  
796  
797  
798  
799  
800  
801  
802  
803  
804  
805  
806  
807  
808  
809  
810  
811  
812  
813  
814  
815  
816  
817  
818  
819  
820  
821  
822  
823  
824  
825  
826  
827  
828  
829  
830  
831

ク 神経毒性

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

- ・ 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こり、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。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。



832           イ 刺激性および腐食性

833           ・ 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  
834           び結膜炎が認められた (ACGIH 2014)。

835

836           ウ 感作性

837           ・ 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  
838           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接触皮膚炎を疑う  
839           873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  
840           師403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  
841           者数は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  
842           母集団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  
843           ム混合物への感受性が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  
844           工従事者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)。

845           ・ 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  
846           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%)  
847           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  
848           者 (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  
849           ティブの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  
850           する陽性反応も認められた (MAK 2007)。

851           ・ 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  
852           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  
853           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  
854           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)。

855           ・ 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  
856           影響として接触皮膚炎が報告されている (産衛 2008)。

857           ・ 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、  
858           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)。

859           ・ 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  
860           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出されず、ジチオ  
861           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28例についてパッチテス  
862           トを行った結果では、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  
863           ノスルフィド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。  
864           この患者のうち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  
865           れに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  
866           を持っており、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  
867           部分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  
868           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接的にチウラ  
869           ムの影響を示している可能性もある (産衛 2008)。

870           ・ 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  
871           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%  
872           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 (産衛 2008)。

- 873       • 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  
874       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、  
875       それぞれ1%および2%で認められた（MAK 2007）。
- 876       • 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  
877       して158人の患者で、チウラム類の混合物に対しては73人の患者で陽性反応が認めら  
878       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反応が認められた  
879       （MAK 2007）。
- 880       • 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  
881       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  
882       反応を示した（MAK 2007）。
- 883       • 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  
884       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。また、317人  
885       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められた（MAK 2007）。
- 886       • 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  
887       なくとも1種類に対して陽性反応が認められた。また、チウラム類の混合物に対しては  
888       569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  
889       年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  
890       して陽性を示した。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  
891       性であった（MAK 2007）。
- 892       • 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  
893       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。チウラム単独に対  
894       する陽性反応が85人中18人で認められた（MAK 2007）。
- 895       • 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  
896       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合物に対する陽  
897       性反応がみられ、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  
898       陽性反応が認められた。チウラムだけに対する反応は11人で認められた（MAK 2007）。
- 899       • 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炎患者  
900       のパッチテストで検査可能であったゴム成分の中で、チウラム類が最も高頻度で陽性反  
901       応を示し、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  
902       人中7.1%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  
903       頻度は、12.8%～20.9%であった（MAK 2007）。
- 904       • 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  
905       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  
906       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  
907       して陽性反応を示した（MAK 2007）。
- 908       • 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  
909       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  
910       （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  
911       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  
912       設作業員では8.7%であった（MAK 2007）。
- 913       • 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

- 914 (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  
915 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  
916 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)。
- 917 • 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  
918 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  
919 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  
920 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  
921 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  
922 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。  
923 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  
924 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  
925 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  
926 られたとしている(MAK 2007)。
- 927 • 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  
928 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  
929 ない(MAK 2007)。
- 930 • 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  
931 との関連性を指摘している(MAK 2007)。
- 932 • 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、  
933 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  
934 反応を示した(MAK 2007)。
- 935 • 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  
936 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  
937 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)。
- 938 • 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  
939 (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  
940 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。さらなる試験で  
941 は、10%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、  
942 それぞれ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)。
- 943 • 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、チウラムばく露と関連性  
944 があるとされている。チウラムを含む薬用せっけん、処理した植物への接触、ゴム製手  
945 袋の着用についての報告もある(ACGIH 2014)。
- 946
- 947 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)
- 948 • 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、  
949 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  
950 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  
951 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)。
- 952
- 953 オ 生殖毒性
- 954 • 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、

955 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オール量の減少および  
956 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  
957 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 CS<sub>2</sub> が、  
958 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  
959 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  
960 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  
961 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  
962 使用できないとしている (MAK 2007)。

963

#### 964 カ 遺伝毒性

965 ・ 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  
966 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  
967 ろ、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  
968 プが有意に増加した (産衛 2008)。

969

#### 970 キ 発がん性

971 ・ 調査した範囲内では、報告はない。

972

#### 973 発がんの定量的リスク評価

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

976

#### 977 発がん性分類

978 IARC : グループ 3 (IARC 1991)

979 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  
980 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、鼻  
981 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トにお  
982 いても動物においても十分な証拠はないとされた。

983 産衛学会 : 情報なし (産衛 2015)

984 EU CLP : 情報なし (EU CLP) (2016/08/01 検索)

985 NTP 13<sup>th</sup> : 情報なし (NTP 2014)

986 ACGIH : A4 (ACGIH 2014)

987

#### 988 ク 神経毒性

989 ・ 調査した範囲内では、報告はない。

990

#### 991 (3) 許容濃度の設定

992 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  
993 (2014 年設定)、A4 (1996 年設定) (ACGIH 2014)

994 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  
995 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

996 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  
997 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  
998 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、チウラムばく露の  
999 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  
1000 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  
1001 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  
1002 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  
1003 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  
1004 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  
1005 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  
1006 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  
1007 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  
1008 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  
1009 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  
1010 TLV-STEL を勧告する十分なデータはない。

1011  
1012 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) (産  
1013 衛 2015)

1014 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  
1015 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  
1016 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  
1017 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  
1018 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  
1019 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  
1020 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  
1021 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  
1022 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  
1023 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、  
1024 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  
1025 2008)。

1026  
1027 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)

1028 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  
1029 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。  
1030 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  
1031 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  
1032 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  
1033 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、  
1034 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  
1035 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  
1036 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

1037 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  
1038 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。  
1039 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。  
1040 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  
1041 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  
1042 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  
1043 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  
1044 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  
1045 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>  
1046 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  
1047 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  
1048 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  
1049 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  
1050 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  
1051 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  
1052 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  
1053 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  
1054 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  
1055 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、  
1056 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  
1057 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  
1058 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  
1059 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  
1060 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  
1061 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  
1062 細胞変異原性カテゴリーに分類されない (MAK 2007)。

1063

1064 NIOSH REL : TWA 5 mg/m<sup>3</sup> (NIOSH)

1065 OSHA PEL : TWA 5 mg/m<sup>3</sup> (OSHA PEL)

1066

1067 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))
  - (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) 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) Estimating skin permeation. The validation of five mathematical skin

- al., 1995) 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)