

# リスク評価書

No. 75 (初期)

## タリウム及びその水溶性化合物

(Thallium and Thallium water-soluble compounds)

### 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	11
別添3 ばく露作業報告集計表	27
別添4 測定分析法	28

2014年7月

厚生労働省

化学物質のリスク評価検討会

## 1. 化学物質の同定情報<sup>1)</sup>

名 称：タリウム及びその水溶性化合物

別 名：複数物質であるため特定できない(下表参照)

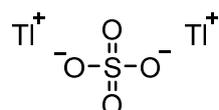
化学式： 同 上

分子量： 同 上

CAS 番号： 同 上

労働安全衛生法施行令別表 9 (名称を通知すべき有害物) 第 335 号

構造式：(硫酸タリウム)



## 2. 物理化学的情報

### (1) 物理的・化学的性状<sup>1), 20)</sup>

	タリウム	硝酸タリウム	硫酸タリウム	炭酸タリウム	酢酸タリウム
CAS 番号	7440-28-0	10102-45-1	7446-18-6	6533-73-9	563-68-8
化学式	Tl	TlNO <sub>3</sub>	Tl <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Tl <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	TlC <sub>2</sub> H <sub>3</sub> O <sub>2</sub>
分子量	204.4 (原子量)	266.39	504.8	468.78	263.43
外観	帯青白色の非常にやわらかい金属。空気に暴露すると灰色になる。	白色結晶	無臭、白色または無色の結晶	無色または白色の結晶	吸湿性の白色結晶
密度 g/cm <sup>3</sup>	11.9	5.55	6.77	7.1	3.765
沸点 ℃	1457	430	分解	—	—
融点 ℃	304	206	632	272	131
水への溶解性 g/100ml (20℃)	不溶	95.5	4.87	5.2	易溶

### (2) 物理的・化学的危険性<sup>1)</sup>

#### タリウム

- ア 火災危険性：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：情報なし
- ウ 物理的危険性：情報なし
- エ 化学的危険性：強酸と反応する。室温でフッ素やその他のハロゲンと反応する。

#### 硫酸タリウム

- ア 火災危険性：不燃性。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 : 情報なし
- ウ 物理的危険性 : 情報なし
- エ 化学的危険性 : 加熱すると分解し、タリウムやイオウ酸化物を含む非常に有毒なフュームを生じる。

#### 炭酸タリウム

- ア 火災危険性 : 不燃性。火災時に刺激性もしくは有毒なフュームやガスを放出する。
- イ 爆発危険性 : 情報なし
- ウ 物理的危険性 : 情報なし
- エ 化学的危険性 : 加熱すると分解し、有毒なフュームを生じる。強酸、強力な酸化剤と激しく反応する。

### 3. 生産・輸入量／使用量／用途 <sup>2), 3)</sup>

#### タリウム

生産量 : 情報なし

輸入量 : 情報なし

用途 : 半導体工業、合金、鉍物溶解剤、光学・温度測定器 <sup>21)</sup>

製造業者 : 情報なし

#### 硝酸タリウム

生産量 : 情報なし

輸入量 : 情報なし

用途 : 花火配合原料、殺鼠剤(失効農薬)、特殊分析

製造業者 : 情報なし

#### 硫酸タリウム

生産量 : 液剤 6.4 kL、粒剤 12.1 トン(0.3%含有粒剤)、3.2 トン(1%含有粒剤)、(2011 農薬年度)

輸入量 : 情報なし

用途 : アリ、ゴキブリ殺虫剤、殺鼠剤

製造業者 : 大塚薬品工業、大丸合成薬品

### 2 有害性評価 (詳細を別添 1 及び別添 2 に添付)

#### (1) 発がん性 : ヒトに対する発がん性について判断できない

根拠 : 調査した範囲で動物実験、ヒトでの疫学調査ともに発がん性に関する報告は得られなかった。

#### (2) 発がん性以外の有害性

○急性毒性 : 致死性

ラット 吸入毒性：LC<sub>50</sub> 報告なし  
経口毒性：LD<sub>50</sub> = 26 mg/kg 体重 (硝酸タリウム)  
経口毒性：LD<sub>50</sub> = 16 mg/kg 体重 (硫酸タリウム)  
マウス 吸入毒性：LC<sub>50</sub> = 報告なし  
経口毒性：LD<sub>50</sub> = 15mg/kg 体重 (硝酸タリウム)  
経口毒性：LD<sub>50</sub> = 23.5mg/kg 体重 (硫酸タリウム)  
ウサギ 経口毒性：LD<sub>50</sub> = 報告なし

### ヒト

経口毒性：成人平均致死量 1 g (14-15 mg/kg 体重)

健康影響：急性毒性の症状は嘔吐や下痢などの消化管症状や神経症状、体開口部の炎症、皮膚の面疔、振顫、脱毛、壊死性腎乳頭炎、呼吸不全による死などが挙げられる。

○皮膚腐食性／刺激性：あり

実験動物でのタリウムの皮膚吸収の観察から、また作業  
者で脱毛を含む毒性影響があり白癬の治療で皮膚局所に  
毒性が認められるとの報告がある。

○眼に対する重篤な損傷性／刺激性：判断できない

○皮膚感作性：判断できない

○反復投与毒性：吸入ばく露試験の報告がなかったので経口投与試験の結果を計算に用いた。

NOAEL = 0.04 mg (Tl)/体重/日

根拠：SD ラット (各 20 匹) に硫酸タリウム、0.01、0.05、  
0.25mg/kg 体重/日を 90 日間経口投与した実験で、  
0.25mg/kg 体重/日群で毛嚢の萎縮と脱毛を認めた。

不確実性係数 UF = 10

根拠：種差 (10)

評価レベル = 0.024 mg Tl/m<sup>3</sup>

計算式： 0.04 mg/kg 体重/日 × 60kg/10m<sup>3</sup> × 1/10 =  
0.024mg/ m<sup>3</sup>

○神経毒性：ヒトの症例報告は、タリウムが急性の経口ばく露後、末梢および中枢神経系の障害を引き起こすことを示している。経口ばく露後に、つま先と指の痺れ、灼熱脚現象および筋痙攣とともに、運動失調、震えおよび多発性脳麻痺が報告されている。セメント製造に 5-44 年間(平均 22.9 年)関わった 36 人の労働者は、感覚異常、つま先と指の痺れ、灼熱脚現象および筋痙攣を示した。

LOAEL = 1.4 mg/kg/日 (1.1 mg Tl/kg/日)

根拠：1.4 mg/kg/日(硫酸タリウムとして)を 240 日間経口投与されたラットにおいて末梢神経の構造的および機能的変化が観察されている。

不確実係数 UF = 100

根拠：種差 (10)、LOAEL から NOAEL への変換 (10)

評価レベル =  $0.07 \text{ mg Tl/m}^3$

計算式： $1.1 \text{ mg Tl/kg 体重/日} \times 1/10(\text{LOAEL から NOAEL への変換}) \times 1/10(\text{種差}) \times 60 \text{ kg/10m}^3 = 0.066 \text{ mg Tl/m}^3$

○生殖毒性：あり

吸入ばく露試験の報告がなかったので経口投与試験の結果を計算に用いる。

雄ラットに 10 ppm のタリウム飲料水(硫酸タリウムで)を 60 日間経口投与した結果(0.27 mg Tl/日(約 0.7 mg/Tl/kg 体重/日))、精巣上体に未成熟精子が増加し、また、精子の運動能の有意な低下が認められた。組織学的には精細管の配列の乱れ、セルトリ細胞の空胞化がみられ、滑面小胞体の腫大が観察された。精巣の  $\beta$ -グルクロニダーゼ活性が有意に低下したが、血漿テストステロン濃度は変化がなかった。しかし、同濃度のタリウム飲料水を 30 日間投与(摂取量は測定していない)では組織学的、機能的、生化学的変化は認められなかった。LOAEL は 0.7 mg Tl/kg 体重/日と報告されている。

LOAEL = 0.7 mg Tl/kg/日

不確実係数 UF = 100

根拠：種差 (10)、LOAEL から NOAEL への変換 (10)

評価レベル =  $0.042 \text{ mg Tl/m}^3$

計算式： $0.7 \text{ mg Tl/kg 体重/日} \times 1/10(\text{LOAEL から NOAEL への変換}) \times 1/10(\text{種差}) \times 60 \text{ kg/10m}^3 = 0.042 \text{ mg Tl/m}^3$  (0.053 mg/m<sup>3</sup>)

○遺伝毒性：判断できない

本物質は、in vitro の試験系、および in vivo 試験系で陰性、陽性の両方の結果を示していることから、遺伝毒性は判断できない。

(3) 許容濃度等

○ACGIH TLV-TWA :  $0.02 \text{ mg/m}^3$  (吸引性粒子、タリウムとして)、skin(経皮吸収に注意) (2010 : 設定年)

○日本産業衛生学会：設定なし

(4) 評価値

○一次評価値：評価値なし

動物試験により導き出された最小副作用用量 (LOAEL) から不確実係数を考慮して算定した評価レベルが二次評価値の十分の一以上のため、一次評価値なし。

○二次評価値： $0.02 \text{ mg/m}^3$  (吸引性粒子、タリウムとして) (ACGIH)

米国産業衛生専門家会議（ACGIH）が提言しているばく露限界値（TLV-TWA）を二次評価値とした。

### 3 ばく露実態評価

#### （1）有害物ばく露作業報告の提出状況（詳細を別添3に添付）

平成22年におけるタリウム及びその水溶性化合物の有害物ばく露作業報告は、合計2事業場から、7作業についてなされた。作業従事労働者数については、5人未満の作業が14%、5人以上10人未満の作業が86%であった。また、対象物質の取扱量については、0.5t未満の作業が29%、1t以上10t未満の作業が71%であった。

主な用途は、対象物の製造又は他の製剤等の原料として使用で、主な作業は、充填又は袋詰め作業、破砕、粉碎又はふるい分けの作業などであった。

7作業のうち、一日あたりの作業時間が、15分未満の作業が14%、30分以上1時間未満の作業が29%、1時間以上3時間未満の作業が57%であり、局所排気装置の設置がなされている作業が86%、設備が密閉化されている作業が14%であった。

#### （2）ばく露実態調査結果

ばく露実態調査対象事業場については、有害物ばく露作業報告のあったタリウム及びその水溶性化合物を製造し、又は取り扱っている2事業場とした。

対象事業場においては、作業実態の聞き取り調査を行った上で、以下の測定分析法により対象作業に従事する労働者の個人ばく露測定を行うとともに、対象作業について作業環境測定基準に基づくA測定及びスポット測定を実施した。

また、個人ばく露測定結果については、同ガイドラインに基づき、8時間加重平均濃度（8時間TWA）を算定するとともに、統計的手法を用い最大値の推定を行い、実測値の最大値と当該推定値のいずれか大きい方を最大値とした。

#### ○ 測定分析法（詳細な測定分析法は別添4に添付）

##### ・個人ばく露測定

SKC社製IOMサンプラー、日本ミリポア社製25mmφセルロースメンブランフィルター（AAWP02500）で捕集

##### ・作業環境測定、スポット測定

日本ミリポア社製47mmφセルロースメンブランフィルター（AAWP04700）で捕集。

##### ・分析法：ICP質量分析法

#### ○ 測定結果

ばく露実態調査は、有害物ばく露作業報告のあった2事業場の特定の作業に従事する6人の労働者に対する個人ばく露測定（※）を行うとともに、1単位作業場において作業環境測定基準に基づくA測定を行い、また、9地点についてスポット測定を実施した。

タリウム及びその水溶性化合物の用途は「ばく露作業報告対象物質の製造」、「他の製剤等の製造を目的とした原料としての使用」であり、また、行われている作業は「充填又は袋詰め作業」又は「破碎、粉碎又はふるい分け作業」「計量、配合、注入、投入又は小分け作業」「乾燥作業」であった。

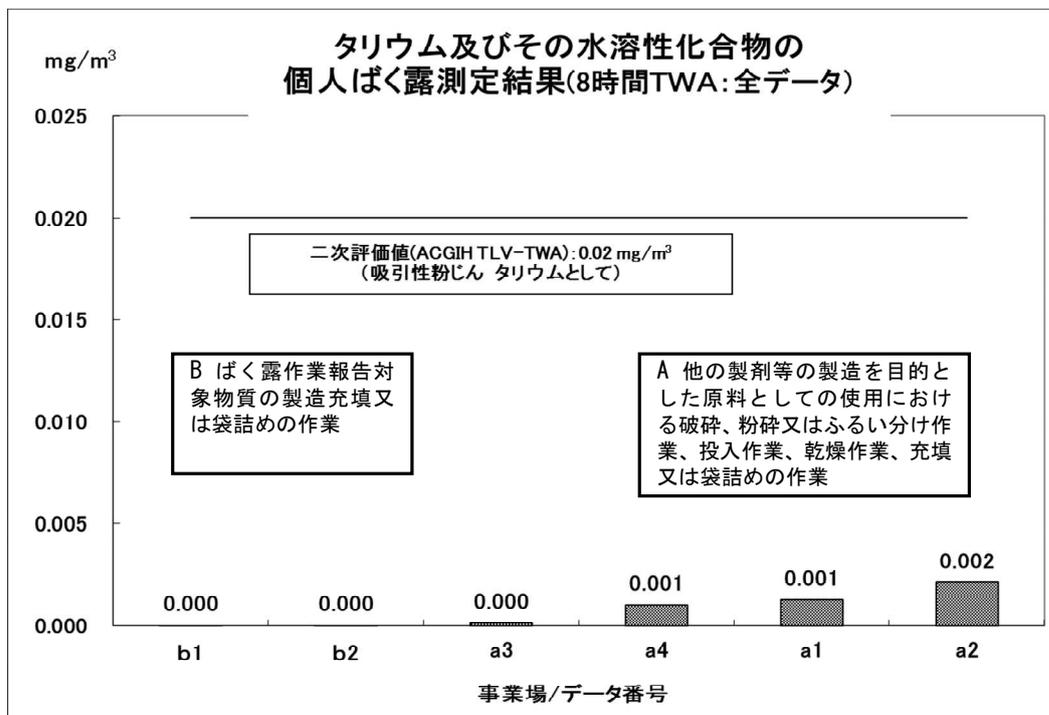
労働者6人の個人ばく露測定結果、8時間TWAの幾何平均値は0.00071 mg/m<sup>3</sup>、最大値は0.0021 mg/m<sup>3</sup>（計量、配合、注入、投入又は小分け作業）であった。また、測定データについては、対数正規分布が否定されないとされ、全データを用いて信頼率90%でデータを区間推定した上限値（上側5%）を求めたところ0.022 mg/m<sup>3</sup>であった。以上より、最大ばく露濃度は0.022 mg/m<sup>3</sup>となり、二次評価値を超えている。

また、個人ばく露測定において最大値0.0021 mg/m<sup>3</sup>を示した労働者が作業した事業場においては、囲い式の局所排気装置及び外付け式の局所排気装置が設置されその有効性は有りとされ、当該事業場でのスポット測定の幾何平均値は、0.00023 mg/m<sup>3</sup>、最大値は0.00139 mg/m<sup>3</sup>であり、いずれも二次評価値を下まわっている。

さらに、A測定において最大値を示した事業場においては、局所排気装置は設置されその有効性は不良であったが、幾何平均値は0.00001 mg/m<sup>3</sup>、最大値は0.00005 mg/m<sup>3</sup>となり、二次評価値を下まわっている。

※個人ばく露測定については、呼吸域でのばく露条件下でのサンプリングである。

#### 個人ばく露濃度測定結果



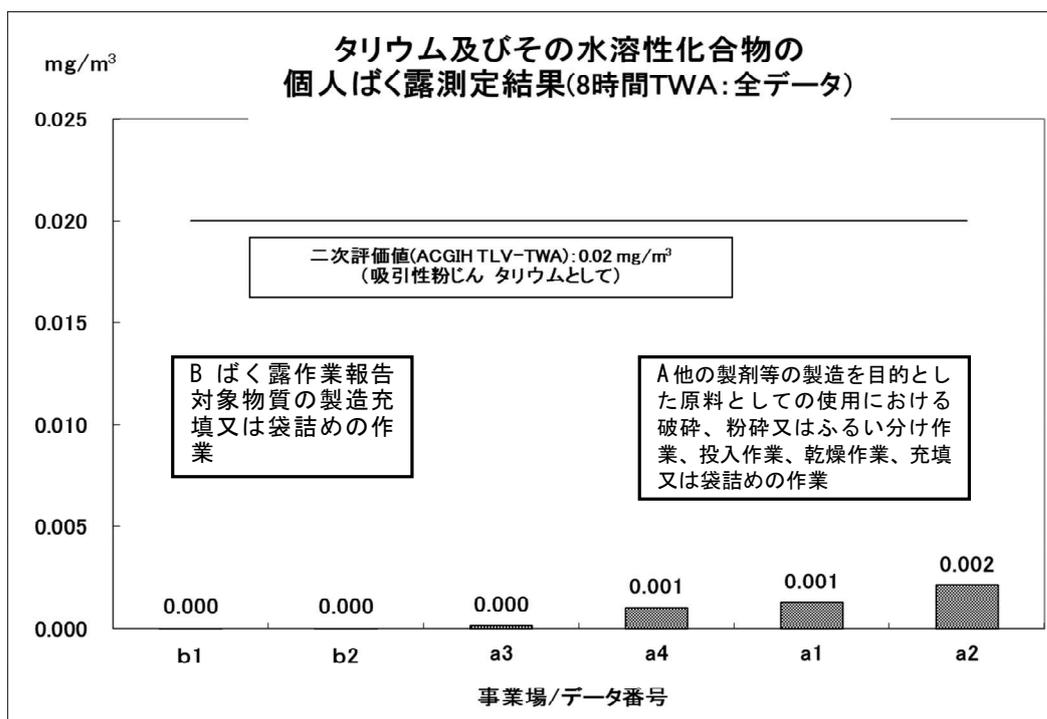
#### 4 リスクの判定及び今後の対応

以上から、タリウム及びその水溶性化合物の製造・取扱い事業場におけるリスクは高いと考えられることから、今後、さらに詳細なリスク評価が必要である。

その際には、実態調査を行った作業以外に高いばく露の可能性があるかどうかを確認する必要がある。また、その際、ばく露作業報告のあった事業場に限り、その他の製造又は取扱い事業場があればそれらの事業場も含め多くの事業場において実態調査を実施し詳細評価を行うべきである。

また、詳細なリスク評価の実施に関わらず、事業者は当該作業に従事する労働者等を対象として、自主的なリスク管理を行うことが必要と考える。

### 個人ばく露濃度測定結果



### ばく露実態調査集計表

用途	対象事業場数	個人ばく露測定結果、mg/m³			スポット測定結果、mg/m³			作業環境測定結果、mg/m³			
		測定数	平均(※1)	8時間TWAの平均(※2)	最大(※3)	単位作業場所数	平均(※4)	最大値(※3)	単位作業場所数	平均(※5)	最大値(※3)
タリウム及びその水溶性化合物											
1. ばく露作業対象物質の製造	1	2	0.00002	<0.0001	<0.0001	2	0.00002	0.00004	1	0.00001	0.00005
2. 他の製剤等の製造を目的とした原料としての使用	1	4	0.00087	0.00071	0.0021	7	0.00023	0.00139	—	—	—
計	2	6	0.00024	0.00037	0.0021	9	0.00013	0.00139	1	0.00001	0.00005

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5桁で処理した。  
 ※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とし、その幾何平均

## 有害性総合評価表

物質名：タリウム及びその水溶性化合物

有害性の種類	評価結果
ア 急性毒性	<p><u>致死性</u></p> <p><u>ラット</u></p> <p>吸入毒性：LC<sub>50</sub> 報告なし</p> <p>経口毒性：LD<sub>50</sub> = 報告なし (硝酸タリウム)</p> <p>経口毒性：LD<sub>50</sub> = 16 mg/kg 体重 (硫酸タリウム)</p> <p><u>マウス</u></p> <p>吸入毒性：LC<sub>50</sub> = 報告なし</p> <p>経口毒性：LD<sub>50</sub> = 15mg/kg 体重 (硝酸タリウム)</p> <p>経口毒性：LD<sub>50</sub> = 23.5mg/kg 体重 (硫酸タリウム)</p> <p><u>ウサギ</u></p> <p>経口毒性：LD<sub>50</sub> = 報告なし</p> <p><u>ヒト</u></p> <p>経口毒性：成人平均致死量 1 g (14-15 mg/kg 体重)</p> <p><u>健康影響</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>急性毒性の症状は嘔吐や下痢などの消化管症状や神経症状、体開口部の炎症、皮膚の面疔、振顫、脱毛、壊死性腎乳頭炎、呼吸不全による死などが挙げられる</li> </ul>
イ 刺激性/腐食性	<p>皮膚刺激性/腐食性：あり</p> <p>実験動物でのタリウムの皮膚吸収の観察から、また作業場で脱毛を含む毒性影響があり白癬の治療で皮膚局所に毒性が認められるとの報告がある。</p> <p>眼に対する重篤な損傷性/刺激性：判断できない</p> <p>調査した範囲内で情報は得られていない</p>
ウ 感作性	<p>皮膚感作性：調査した範囲内で情報は得られていない</p>
エ 反復投与毒性(生殖毒性/遺伝毒性/発がん性は除く)	<p>吸入ばく露試験の報告がなかったので経口投与試験の結果を計算に用いた。</p> <p>NOAEL = 0.04 mg (Tl)/体重/日</p> <p>根拠：</p> <p>SD ラット (各 20 匹) に硫酸タリウム、0.01、0.05、0.25mg/kg 体重/日を 90 日間経口投与した実験で、0.25mg/kg 体重/日群で毛嚢の委縮と脱毛を認めた。</p>

	<p>不確実性係数 UF = 10  根拠：種差 (10)  評価レベル = 0.024 mg Tl/m<sup>3</sup>  計算式：0.04 mg/kg 体重/日 × 60kg/10m<sup>3</sup> × 1/10 = 0.024mg/ m<sup>3</sup></p> <p>[神経毒性]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ヒトの症例報告は、タリウムが急性の経口ばく露後、末梢および中枢神経系の障害を引き起こすことを示している。経口ばく露後に、つま先と指の痺れ、灼熱脚現象および筋痙攣とともに、運動失調、震えおよび多発性脳麻痺が報告されている。セメント製造に5・44年間(平均22.9年)関わった36人の労働者は、感覚異常、つま先と指の痺れ、灼熱脚現象および筋痙攣を示した。</li> <li>・1.4 mg/kg/日(硫酸タリウムとして)を240日間経口投与されたラットにおいて末梢神経の構造的および機能的変化が観察されている。</li> </ul> <p>LOAEL = 1.4 mg/kg/日 (1.1 mg Tl/kg/日)  不確実係数 UF = 100  根拠：種差 (10)、LOAEL から NOAEL への変換 (10)  評価レベル = 0.07 mg Tl/m<sup>3</sup>  計算式：1.1mg Tl/kg 体重/日 × 1/10(LOAEL から NOAEL への変換) × 1/10(種差) × 60kg/10m<sup>3</sup> = 0.066 mg Tl/m<sup>3</sup></p>
オ 生殖毒性	<p>生殖毒性：あり</p> <p>LOAEL = 0.7 mg Tl/kg/日  根拠：  雄ラットに10 ppmのタリウム飲料水(硫酸タリウムで)を60日間経口投与した結果(0.27 mg Tl/日(約0.7 mg/Tl/kg 体重/日))、精巣上部に未成熟精子が増加し、また、精子の運動能の有意な低下が認められた。組織学的には精細管の配列の乱れ、セルトリ細胞の空胞化がみられ、滑面小胞体の腫大が観察された。精巣のβ-グルクロニダーゼ活性が有意に低下したが、血漿テストステロン濃度は変化がなかった。しかし、同濃度のタリウム飲料水を30日間投与(摂取量は測定していない)では組織学的、機能的、生化学的変化は認められなかった。LOAELは0.7 mg Tl/kg 体重/日と報告されている。</p> <p>不確実係数 UF = 100  根拠：種差 (10)、LOAEL から NOAEL への変換 (10)  評価レベル = 0.042 mg Tl/m<sup>3</sup>  計算式：0.7mg Tl/kg 体重/日 × 1/10(LOAEL から NOAEL への変換) × 1/10(種差) × 60kg/10m<sup>3</sup> = 0.042 mg Tl/m<sup>3</sup> (0.053 mg/m<sup>3</sup>)</p>
カ 遺伝毒性 (変異原性を 含む)	<p>遺伝毒性：判断できない</p> <p>根拠：本物質は、<i>in vitro</i>の試験系、および<i>in vivo</i>試験系で陰性、陽性の両方の結果を示していることから、遺伝毒性は判断できない。</p>

キ 発がん性	発がん性：調査した範囲で発がん性の報告は得られなかった。
コ 許容濃度の設定	<p>ACGIH</p> <p>TWA：0.02 mg/m<sup>3</sup>、経皮吸収</p> <p>根拠：タリウムおよびその化合物の TLV-TWA の勧告値の 0.02mg/m<sup>3</sup> (T1として測定した吸入性粉塵として) は、タリウムばく露と関連した健康障害の証拠がなかったバッテリー工場で測定された最も高い気中タリウム濃度を基にしている。尿タリウム濃度の中央値は 1.3 μg/L であった。この濃度はドイツのタリウムを放出していたセメント工場作業員、近隣住民の間で神経学的影響が関連していない尿タリウム濃度の範囲内である。</p> <p>実験動物でのタリウムの皮膚吸収の観察、作業員での脱毛を含む毒性影響の報告および白癬の治療でタリウムを皮膚局所で使用したのち観察される毒性の報告より皮膚の注意記載が必要である。</p> <p>日本産業衛生学会等 設定されていない</p> <p>DFG MAK：設定されていない</p>

## 有害性評価書

## 物質名：タリウム及びその水溶性化合物

1. 化学物質の同定情報<sup>1)</sup>

名 称：タリウム及びその水溶性化合物

別 名：複数物質であるため特定できない(下表参照)

化学式：同 上

分子 量：同 上

CAS 番号：同 上

労働安全衛生法施行令別表 9 (名称を通知すべき有害物) 第 335 号

## 2. 物理化学的情報

(1) 物理的・化学的性状<sup>1), 2)</sup>

	タリウム	硝酸タリウム	硫酸タリウム	炭酸タリウム	酢酸タリウム
CAS 番号	7440-28-0	10102-45-1	7446-18-6	6533-73-9	563-68-8
化学式	Tl	TlNO <sub>3</sub>	Tl <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Tl <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	TlC <sub>2</sub> H <sub>3</sub> O <sub>2</sub>
分子量	204.4 (原子量)	266.39	504.8	468.78	263.43
外観	帯青白色の非常にやわらかい金属。空気に暴露すると灰色になる。	白色結晶	無臭、白色または無色の結晶	無色または白色の結晶	吸湿性の白色結晶
密度 g/cm <sup>3</sup>	11.9	5.55	6.77	7.1	3.765
沸点 °C	1457	430	分解	—	—
融点 °C	304	206	632	272	131
水への溶解性 g/100ml (20°C)	不溶	95.5	4.87	5.2	易溶

(2) 物理的・化学的危険性<sup>1)</sup>タリウム

- ア 火災危険性 : 火災時に刺激性もしくは有毒なフュームやガスを放出する。
- イ 爆発危険性 : 情報なし
- ウ 物理的危険性 : 情報なし
- エ 化学的危険性 : 強酸と反応する。室温でフッ素やその他のハロゲンと反応する。

硫酸タリウム

- ア 火災危険性 : 不燃性。火災時に刺激性もしくは有毒なフュームやガスを放出する。
- イ 爆発危険性 : 情報なし
- ウ 物理的危険性 : 情報なし

- エ 化学的危険性：加熱すると分解し、タリウムやイオウ酸化物を含む非常に有毒なフュームを生じる。

#### 炭酸タリウム

- ア 火災危険性：不燃性。火災時に刺激性もしくは有毒なフュームやガスを放出する。  
イ 爆発危険性：情報なし  
ウ 物理的危険性：情報なし  
エ 化学的危険性：加熱すると分解し、有毒なフュームを生じる。強酸、強力な酸化剤と激しく反応する。

### 3. 生産・輸入量／使用量／用途<sup>2), 3)</sup>

#### タリウム

生産量：情報なし

輸入量：情報なし

用途：半導体工業、合金、鉍物溶解剤、光学・温度測定器<sup>21)</sup>

製造業者：情報なし

#### 硝酸タリウム

生産量：情報なし

輸入量：情報なし

用途：花火配合原料、殺鼠剤(失効農薬)、特殊分析

製造業者：情報なし

#### 硫酸タリウム

生産量：液剤 6.4 kL、粒剤 12.1 トン(0.3%含有粒剤)、3.2 トン(1%含有粒剤)、(2011 農薬年度)

輸入量：情報なし

用途：アリ、ゴキブリ殺虫剤、殺鼠剤

製造業者：大塚薬品工業、大丸合成薬品

### 4. 健康影響

[体内動態(吸収、分布、代謝、排泄)]<sup>23)</sup>

#### a. 吸収

タリウム化合物は種々のばく露経路を通して速やかに吸収されることが、ヒトと動物の研究から示されている。しかし吸収の定量的な測定を行った研究は少ない。水可溶性の塩は呼吸器、消化管および皮膚の経路から速やかに完全に吸収されると報告されているが、この結論を裏付ける成績あるいは引用文献は示されていない。タリウムイオンが、ばく露されたヒトと動物の尿から検出されることは、環境からの吸収を意味している。イヌにおいて経口投与された硫酸タリウム(25 mg/kg TI)の 61.6 %が吸収されると報告されている。硝酸タリウム(767 µg/kg

$^{204}\text{Tl}$ の経口投与後、タリウムは消化管を介して完全に吸収されることが報告されている。これは雄の Wistar 由来のラットの観察を基にしており、体内負荷量は対数的に減少し、100% 吸収まで外挿した。同じ結果は、タリウム(硝酸タリウムとして)が他のばく露経路(静脈内 38  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、筋肉内 96  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、皮下 96  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、気管内 123  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、腹腔内 146  $\mu\text{g}/\text{kg}$ )で投与された時においても得られている。タリウム(硫酸タリウムとして)10 nmol を 1 回投与された 麻酔されたラットで、結紮空腸部分から 1 時間以内に 80% が吸収された。吸入を介したタリウム塩の吸収に関する報告はみあたらない。毒性を伴った職業ばく露の少数の症例報告があるが、ばく露が吸入あるいは他の経路(経口あるいは皮膚)を介したかは明らかにされていない。脱毛剤、頭皮白癬の治療および結核に関係した寝汗の治療のような過去のタリウム塩の使用は、皮膚吸収を示唆する<sup>23)</sup>。

1950 年代に米国で末期腫瘍患者に放射性タリウム( $^{203}\text{Tl}$ , 500  $\mu\text{Ci}$ )経口投与した報告では、血中濃度は投与 2 時間後に最大値(投与量の 3% に相当)を示した<sup>26)</sup>。

#### b. 分布

タリウムイオンは、投与経路、用量およびばく露時間の長さに拘わらず、実験動物およびヒトの体内に速やかに分布する(1 時間以内)。最も高いタリウム濃度は腎臓で、最も低い濃度は脳でみられ、脂肪組織には検出されなかった。また、タリウムはヒトおよび実験動物の胎盤を通過することが示されている。

新生 Wistar ラットのタリウム分布は、成熟 Wistar ラットの分布と異なっている。16 mg/kg の酢酸タリウム(12.4 mg/kg Tl)を腹腔内投与された新生ラットで、投与 24 時間後の最も高いタリウム濃度は、精巣、心、腎の順であった。肝臓及び脳における濃度はおよそ 3~4 分の 1 と低かった。16 mg/kg の酢酸タリウムを腹腔内投与された成熟ラットでは、腎のタリウムレベルは精巣のレベルより 2 倍高かった。また、タリウムの脳における部位別分布は年齢に関係した差が示されている。16 mg/kg の酢酸タリウムを腹腔内投与 24 時間後の新生ラットでは、脳のすべての部位のタリウム含量は均一であった。一方、5~20 日齢のラットでは、脳のタリウム含量は部位依存的分布を示し、大脳皮質のタリウムレベルは視床下部のレベルより著しく低かった<sup>23)</sup>。

1950 年代に米国で末期腫瘍患者に放射性タリウム( $^{203}\text{Tl}$ , 500  $\mu\text{Ci}$ )経口投与した報告では、死亡時(投与 24 日後)に体内では投与量の 45% の放射線量が検出され、分布は高いほうから、毛髪、腎乳頭部、腎皮質、心筋、骨腫瘍部位、脾臓、副腎髄質、大腿骨の皮質、骨腫瘍の肺転移部、膝臓、大腿骨の横断面、頭皮、肝臓、骨髄、海綿状骨、甲状腺、副腎皮質、下垂体、腸粘膜、胆汁であった<sup>26)</sup>。

#### c. 代謝

タリウムは元素であり代謝されない。タリウムが *in vivo* で一原子価状態から他に転換するかどうかは知られていない<sup>23)</sup>。

#### d. 排泄

タリウム塩は主に尿と糞を介して排泄されるが、各々の経路から排泄される量は種依存性がある。また、タリウムは乳汁、汗、唾液および涙から排泄されることが知られている。また、タリウムの髪および爪への沈着は重要な排泄経路と考えられている。がん患者に硫酸タリウムと

放射標識された硝酸タリウム( $^{204}\text{TlNO}_3$ )を経口投与した研究において、タリウムは主に尿に排泄され、15.3%のタリウム塩が5.5日以内に尿に回収され、糞には0.4%が3日以内に回収された<sup>23)</sup>。

1999-2000年の米国国民健康栄養調査(NHANES)に参加した一般集団(40歳以上)、776名の調査において、尿のタリウムの幾何平均レベルは0.16 µg/L、最高は0.86 µg/Lであった。

ヒトの環境化学物質ばく露に関する第3回報告書は、NHANESの参加者から集積された1999-2000年および2001-2002年の期間における、米国人集団の環境化学物質のバイオモニタリングデータ(進行中)を提供している。米国の一般集団(6歳以上)において、2001-2002年の調査における尿中タリウム濃度の幾何平均は、0.165 µg/L、95%濃度は0.440 µg/Lであった。上述したようにタリウムの排泄は腎排泄に限らない。IPCSはヒトの腎排泄は1日全排泄量の約70%と算定している。この算定は限られたヒトのデータに基づいている。ヒトとは対照的に、タリウムはラットおよびウサギでは尿より糞により多く排泄される。IPCSはラットにおいて摂取タリウムの約2/3は消化管経路を介して、約1/3は腎を介して排泄されると算定している。10 mg/kgの硫酸タリウムを投与されたラットにおいて51.4%は糞を介して排泄され、26.4%は尿に排泄されたと報告されている。ウサギに静脈内投与(放射性トレーサーとして)された酢酸タリウムは、主に糞に排泄されたと報告されている。両報告はラットとウサギでは主要な排泄経路は糞であることを示しているが、両種とも胆汁は高レベルではなく、肝からの排泄は相対的に低いことを示唆している。タリウムは主に胃と腸への分泌を介して糞に排泄されることが報告されている。これはカリウムの排泄と関連している。ウサギは腎の糸球体を介してタリウムを排泄するが、その約1/2は尿細管で再吸収されると報告されている。シリアンゴールドデンハムスターにおいて、腹腔内投与後の硫酸タリウムは主に糞に排泄されるが、経口投与では糞と尿に等量で排泄されると報告されている。イヌに硫酸タリウムとして25 mg/kg TIを一回経口投与した時、投与後3および36日に各々32および61.6%が尿に排泄される。ラットに硫酸タリウムを0.00004-2,000 µg/匹で投与した時、腎臓に8日間(192時間)存在し、投与量の2.5%がなお存在すること(半減期は約1.5日と示唆される)が報告されている。ラットにおけるタリウムの生物学的半減期は3-8日の間と算定されている。ヒトにおける生物学的半減期は約10日と算定され、上限は30日と報告されている<sup>23)</sup>。

(1) 実験動物に対する毒性

ア 急性毒性

致死性

実験動物に対するタリウム化合物の急性毒性試験結果を以下にまとめる<sup>4)</sup>。

タリウム

	マウス	ラット	ウサギ
吸入、LC <sub>50</sub>	情報なし	情報なし	情報なし
経口、LD <sub>50</sub>	情報なし	情報なし	情報なし
経皮、LD <sub>50</sub>	情報なし	情報なし	情報なし

腹腔内 LD <sub>50</sub>	情報なし	情報なし	情報なし
----------------------	------	------	------

#### 硝酸タリウム

	マウス	ラット	ウサギ
吸入、LC <sub>50</sub>	情報なし	情報なし	情報なし
経口、LD <sub>50</sub>	15 mg/kg 体重	情報なし	情報なし
経皮、LD <sub>50</sub>	報告なし	26 mg/kg 体重	情報なし
腹腔内 LD <sub>50</sub>	37.5 mg/kg 体重	情報なし	情報なし

#### 硫酸タリウム

	マウス	ラット	ウサギ
吸入、LC <sub>50</sub>	情報なし	情報なし	情報なし
経口、LD <sub>50</sub>	23.5 mg/kg 体重	16 mg/kg 体重	情報なし
経皮、LD <sub>50</sub>	57.7 mg/kg 体重	550 mg/kg 体重	情報なし
腹腔内 LD <sub>50</sub>	情報なし	情報なし	情報なし

### 健康影響

- ・ 可溶性タリウム化合物の毒性発現の程度は経口投与と非経口投与では類似しているが、難溶性の酸化タリウムの毒性はラットやウサギにおいては非経口投与に比べて経口投与で 2～4.5 倍強い<sup>20)</sup>。
- ・ 急性毒性としては嘔吐や下痢などの消化管症状や神経症状、体開口部の炎症、皮膚の面疔、震戦、脱毛、壊死性腎乳頭炎、呼吸不全による死などが挙げられる<sup>20)</sup>。
- ・ 酢酸タリウム 20～50mg/kg を雌雄各 8 匹の SD ラットの皮下に 1 回投与したところ、毒性が発現したため、投与後 5 日以内に安楽死させた。全身的影響は下痢、著しい体重減少、食欲不振、嗜眠状態であり、腎障害や消化管障害が最も強く発現した<sup>14)</sup>。

#### イ 刺激性及び腐食性

- ・ イヌへのタリウムの皮膚塗布によって皮膚のすべての層に著しい障害が認められた。皮膚の変化は水腫と膠原線維束の破壊が特徴的であり、紅斑では広範な錯角化や時には顆粒層増生が認められた。毛嚢では錯角化性の角質の過剰を呈した外根鞘の増生が観察された<sup>20)</sup>。

#### ウ 感作性

- ・ タリウムの感作性に関する報告はない。

#### エ 反復投与毒性（生殖毒性、遺伝毒性/変異原性、発がん性は除く）

##### 吸入ばく露

- ・ 吸入ばく露による反復投与毒性の報告はない<sup>21)</sup>。

### 経口投与

- ・ ラットに酢酸タリウム 0.45 mg/kg 体重/日を経口投与し 6 週目に脱毛が観察され、4 か月目には死亡率が増加した。ラットの脱毛は毛嚢にタリウムが蓄積する事によるケラチン生成阻害に起因していた<sup>14)</sup>。
- ・ 雌雄の離乳後のラットに飼料として酢酸タリウム 0 %、0.0005 %、0.0015 %、0.005 %、あるいは酸化タリウム 0 %、0.002 %、0.0035 %、0.005 %、0.01 %、0.05 %を 15 週間経口投与した。酢酸タリウム投与群と酸化タリウム投与群の間で化学形態による明らかな違いはなかった。さらに、酢酸タリウム 0 %と 0.003 %の群を追加した（酢酸タリウムおよび酸化タリウムで 0.005 %以上の濃度では致死的原因であったため 0.003 %の濃度を用いた）。酢酸タリウム 0.003 %群および酸化タリウム 0.0035 %群では投与 30 日目以降で著しい体重増加抑制が認められた。酢酸タリウム 0.003 %群で投与 4 週目と 8 週目の間で雄が 80 %、雌が 60 %と死亡率が増加した。酢酸タリウム 0.0015 %群と 0.003%群の臨床所見は 2 週目に観察された完全な脱毛である。酢酸タリウム 0.0015 %群の一日摂取量は 1-3mg/kg 体重/日と算出された。組織学的には毛嚢の数が著しく減少し、残存している毛嚢は萎縮していた。他の主要臓器では組織学的変化は観察されなかったが、酸化タリウム 0.002 %投与群では腎臓重量が有意に増加した<sup>14)</sup>。
- ・ 硫酸タリウムを用いて雌雄の SD ラット（各 20 匹）を用いた 90 日間強制経口投与実験が 0.01、0.05、0.25 mg/kg 体重/日の用量の経口投与によって実施されている。対照群は無処置群と媒体（水）投与群の 2 群を設定した。各群で体重や臓器重量では有意な差はなかった。脱毛、流涙、眼球突出の発生率が投与量依存性に増加し、血清生化学変化（GOT、LDH、ナトリウムの増加、血糖の低下）が認められたが、著者らはこの結果を微小な変化であるとして、投与量に関連した毒性発現としては認めていない<sup>22)</sup>。組織学的評価は 0.25mg/kg 群と対照群で実施し、雌の 0.25 mg/kg 群では 20 匹中 2 匹に毛嚢の萎縮と脱毛が観察されたが、雄 0.25mg/kg 群では毛嚢の萎縮は観察されなかった。著者らは毛嚢の組織学的変化は毒性学的に重要な所見ではないとしている<sup>22)</sup>。しかし USEPA (2009)<sup>23)</sup>では皮膚の組織学的所見から NOAEL は 0.05 mg/kg (0.04 mg Tl/kg 体重/日) としている<sup>23)</sup>。

### 皮下、腹腔内投与

- ・ SD ラットを用いて酢酸タリウム 10-15 mg/kg 体重/日を週 1 回、2-3 週間にわたって皮下投与した。毒性が発現した 10、12、14、16 日に各ラットを安楽死させ、脳、肝臓、腎臓および末梢神経の変化を光学顕微鏡と電子顕微鏡で観察した。別の 15 匹のラットにおいて最初に 10-20 mg/kg 体重/日を皮下投与し、その後、週 1 回 5 mg/kg 体重/日を皮下投与した。投与後 26 週まで経時的に安楽死させ、評価した。肝臓と腎臓で主に形態学的変化が観察され、電子顕微鏡による観察ではミトコンドリアの変化（たとえばクリステの数と重なり）がみられた。タリウムの作用はタリウムとミトコンドリア酵素のチオール基が結合し、酸化的代謝の阻害を引き起こすのではないかと結

論付けている<sup>14)</sup>。

- ・ ラットに 5mg Tl/kg 体重または 10mg Tl/kg 体重の酢酸タリウムを腹腔内投与し、たんぱく質や酵素活性の変化、脳の線条体におけるニューロンの活性を測定した。その結果、ヒトの中毒で観察される錐体外路の影響と矛盾はなかった<sup>14)</sup>。
- ・ ラットに酢酸タリウム 0.8 mg あるいは 1.6 mg/kg 体重/日を 30 日間腹腔内投与した。タリウム濃度はすべての脳の部位で用量依存的に増加し、過酸化脂質は、0.8 mg/kg 群では線条体や小脳で、1.6 mg/kg 群ではすべての脳の領域で増加した。これらの結果から、タリウムによる神経毒性はフリーラジカルや酸化作用によることが示唆された<sup>14)</sup>。

#### [神経毒性]

- ・ 1.4 mg/kg/日(硫酸タリウムとして)を 240 日間経口投与されたラットにおいて末梢神経の構造的および機能的変化が観察されている。しかし 40 日間投与ではその作用はみられていない。運動活動電位(MAP)の振幅は 44 %減少、知覚活動電位の振幅は 30 %減少、MAP latency は 25 %増加した。50 %の供試動物において、散在性線維のワーラー変性および 10 %の線維のミエリン鞘の空胞化と剥離が報告された。ワーラー変性を呈した線維の電子顕微鏡的観察では、ミトコンドリアの変性、神経フィラメントの密集および広範なリソゾーム活性を伴った軸索突起の完全な破壊がみられた。しかし、90 日間、0.2 mg/kg/日(硫酸タリウムとして)まで経口投与されたラットにおける光学顕微鏡的観察では、神経学的異常はみられなかった。この研究では電子顕微鏡的観察は行われていなかった<sup>21)</sup>。
- ・ ラットに 5 mg Tl/kg 体重または 10 mg Tl/kg 体重の酢酸タリウムを腹腔内投与し、たんぱく質や酵素活性の変化、脳の線条体におけるニューロンの活性を測定した。その結果、ヒトの中毒で観察される錐体外路の影響と矛盾はなかった<sup>14)</sup>。
- ・ ラットに酢酸タリウム 0.8 mg あるいは 1.6 mg/kg 体重/日を 30 日間腹腔内投与した。タリウム濃度はすべての脳の部位で用量依存的に増加し、過酸化脂質は、0.8 mg/kg 群では線条体や小脳で、1.6 mg/kg 群ではすべての脳の領域で増加した。これらの結果から、タリウムによる神経毒性はフリーラジカルや酸化作用によることが示唆された<sup>14)</sup>。
- ・ タリウムがその作用を発揮するメカニズムは明らかではない。しかし、動物における非経口的な研究は、一部は重要な酵素系の枯渇あるいは阻害によってみられることが示唆されている。5 mg/kg のタリウム(酢酸タリウムとして)を腹腔内投与されたラットの大脳において、モノアミンオキシダーゼ、酸性ホスファターゼおよびカテプシン活性の枯渇とともに、コハク酸デヒドロキナーゼおよびグアニンデアミナーゼの枯渇があった。アデノシントリホスファターゼおよびアデノシンデアミナーゼ活性は影響されなかった。同じ用量で、視床下部において軸索突起の隔離が観察され、視床下部と海馬においてゴルジ領域および高電子密度小体が増加した。また、線条体のタンパク含量は著しく増加した。さらに 5 mg/kg/日のタリウム(酢酸タリウムとして)を腹腔内

投与されたラットの小脳のプルキンエ細胞の自然放電率が増加した。視床下部、海馬および線条体に対する作用は、報告された脳における異なったタリウムの分布でも一貫性があった。13-39 mg/kg/日のタリウム(硫酸タリウムとして)を1回腹腔内投与されたラットにおいて、最も高いタリウム濃度は視床下部でみられ、最も低い濃度は皮質でみられた。また、タリウムは他の脳の領域より視床下部に速やかに蓄積した。タリウムの異なった分布は、脳のいくつかのエリアが他のエリアより激しく影響を受けることを示唆している。脳の領域間における用量に関連した選択的毒性が報告されている。3 mg/kg/日のタリウム(酢酸タリウムとして)を腹腔内投与後、脂質の過酸化率およびP-ガラクトシダーゼ活性は脳と脳幹で増加した。しかし、6 mg/kg/日のタリウム(酢酸タリウムとして)を投与された時、脂質の過酸化率は脳、脳幹、線条体および皮質で増加した。β-ガラクトシダーゼ活性は脳、皮質、視床下部および脳幹で増加した<sup>21)</sup>。

## オ 生殖毒性

### 吸入ばく露

- ・ タリウム吸入ばく露による生殖毒性の報告はない<sup>21)</sup>。

### 経口投与/経皮投与/その他の経路等

- ・ 硫酸タリウム 2mg Tl/kg 体重/日を妊娠 8-10 日のラットに腹腔内投与した結果、胎児の体重減少といった発育の遅延が認められ、胎児の水腎症発生率の増加、椎体の欠損も認められた<sup>5, 21)</sup>。
- ・ 硫酸タリウムを 0、0.08、0.4、1.6 mg Tl/kg 体重/日を妊娠 6-9 日のラットに経口投与し、胎児期ばく露の学習能力に及ぼす影響について評価した。0.08mg Tl/kg 以上の投与量で、レバー押しの学習条件付けによって餌が得られる装置を用いた学習への影響を観察したが、0.08mg Tl/kg 以上の用量で学習の低下が認められたが、用量依存性ではなかった。LOAELは 0.08 mg Tl/kg 体重/日であるとした。脳の機能障害が示唆されたが、どの投与量においても脳の組織変化は報告されていない<sup>21)</sup>。
- ・ 雄ラットに 10 ppm のタリウム飲料水(硫酸タリウムで)を 60 日間経口投与した結果(0.27 mg Tl/日(約 0.7 mg/Tl/kg 体重/日))、精巣上体に未成熟精子が増加し、また、精子の運動能の有意な低下が認められた。組織学的には精細管の配列の乱れ、セルトリ細胞の空胞化がみられ、滑面小胞体の腫大が観察された。精巣のβ-グルクロニダーゼ活性が有意に低下したが、血漿テストステロン濃度は変化がなかった。しかし、同濃度のタリウム飲料水を 30 日間投与(摂取量は測定していない)では組織学的、機能的、生化学的変化は認められなかった。LOAELは 0.7 mg Tl/kg 体重/日と報告されている<sup>21)</sup>。
- ・ 雄ラット(系統不明)に炭酸タリウム 0.005、0.05、0.5 µg/kg 体重/日 (0.004、0.04、0.4 µg Tl/kg 体重/日)を 8 カ月経口投与後、無処置の雌と交配した結果、優性致死突然変異が誘発されたとの報告がある(胚死亡率(%) 対照: 6.16±1.64、0.004 µg :

7.42±1.60、0.04 µg : 10.03±2.10、0.4 µg : 10.97±1.80) <sup>25)</sup>。(本試験は他の試験に比べ、結果の表における投与量の数値が極めて低く、また、有意差検定も行われていないため、評価には用いないこととした)

カ 遺伝毒性 (変異原性)

- *In vitro* の復帰突然変異試験では陰性、一本鎖 DNA 切断の増加では陰性、陽性の両方の結果、染色体異常試験、姉妹染色分体交換試験、*hprt* 遺伝子座位突然変異、ウィルス誘導細胞形質転換では陽性成績を示した。*In vivo* では姉妹染色分体交換試験では陰性を示した。ラットを用いた優性致死突然変異試験では陽性成績を示した。炭酸ナトリウムの *in vitro* および *in vivo* でのほとんどの試験では陽性の結果が報告されている。

試験方法	使用細胞種・動物種	結果	
<i>In vitro</i>	復帰突然変異試験	塩化ナトリウム、酢酸ナトリウム：ネズミチフス菌（代謝活性化－）TA98, 100, 1535,1537,1538 <sup>20)</sup>	－
	一本鎖DNA切断	炭酸ナトリウム：マウス(C57BL/6)およびラット胎児線維芽細胞 <sup>20)</sup>	＋
		炭酸ナトリウム：マウス (CBA) 胎児線維芽細胞 <sup>20)</sup>	－
	染色体異常試験	炭酸ナトリウム：細胞種は不明 <sup>20)</sup>	＋
	姉妹染色分体交換試験	炭酸ナトリウム：細胞種は不明 <sup>20)</sup>	＋
	遺伝子突然変異 <i>hprt</i> 遺伝子座位	炭酸ナトリウム：細胞種は不明 <sup>20)</sup>	＋
	ウィルス誘導細胞形質転換	酢酸ナトリウム：ハムスター胎児細胞 <sup>14)</sup>	＋
<i>In vivo</i>	姉妹染色分体交換試験	塩化ナトリウム： 経口投与：チャイニーズハムスターの骨髓細胞 <sup>20)</sup> 、	－
	優性致死突然変異試験	炭酸ナトリウム：ラット0.005, 0.05,0.5 µg/kg体重、/日を8か月経口投与後雌と交配 <sup>27)</sup>	＋

－：陰性 　＋：陽性

キ 発がん性

吸入ばく露

- ナトリウムの吸入ばく露による発がん性を示す報告はない<sup>21)</sup>。

## 経口投与/経皮投与・その他の経路等

- ・ タリウムの経口、経皮投与による発がん性を示す報告はない<sup>21)</sup>。

### (2) ヒトへの影響（疫学調査及び事例）

#### ア 急性毒性

- ・ タリウムの経口摂取による致死性の急性毒性の事例は多数報告されているが、経皮ばく露による死亡の報告はない<sup>21)</sup>。
- ・ 成人における硫酸タリウムの平均致死量は1 g (14-15 mg/kg 体重) であるとした報告がある。しかし、1-2 g 摂取した症例で生存した例があるが、1回3 g 以上の摂取では死亡している。28 mg/kg 体重を摂取し、治療を受けた症例では生存した報告がある。成人の最小の急性致死量は8 mg/kg 体重であり、急性毒性発現の兆候は4 mg/kg 体重以上の摂取で見られた<sup>14)</sup>。
- ・ 19歳の男性が硝酸タリウムとして推定量54-110 mg/kg 体重を1回故意に経口的に摂取し、9日目に死亡した事例では、中枢神経および末梢神経の軸索変性が観察された。7日目と9日目に得られた神経の検査で二次的な髄鞘の消失を伴った軸索の変性が認められ、軸索は腫大し、膨張したミトコンドリアと空胞を含んでいた。肺では硝子様膜と限局性の器質化を伴った瀰漫性の肺胞障害が認められ、さらに、気管支肺炎も観察された<sup>21)</sup>。
- ・ 経口摂取によるタリウムの筋肉への影響に関する報告は少なく、2例のタリウム中毒では筋の生検による組織検査で筋線維の壊死、線維の断裂などの筋障害が認められた<sup>21)</sup>。
- ・ タリウムによる症例報告では肝障害が認められ、脂肪変性を伴った小葉中心性肝細胞壊死が報告されている。肝障害はタリウムの直接的障害か間接的障害かは明らかではないが、血清 GOT、GPT および ALP レベルは上昇した<sup>21)</sup>。
- ・ タリウム中毒の症例報告では腎障害が認められ、1症例では組織検査により広範な皮質壊死が観察され、おそらく梗塞によるものと報告されている。タリウム摂取により腎機能は障害され、クレアチンクリアランスは低下し、BUN は上昇し、尿たんぱくが認められた<sup>21)</sup>。
- ・ タリウムの経口摂取により脱毛が認められる。脱毛は摂取後8日より認められ、いくつかの症例では体毛、顎鬚、頭髪で脱毛が観察された。脱毛は一時的で皮膚局所の変化は報告されていない<sup>21)</sup>。

#### イ 刺激性及び腐食性

- ・ 眼に及ぼすタリウムの直接的な影響の報告はない。しかし、中枢神経障害により眼の障害は引き起こされる<sup>21)</sup>。

#### ウ 感作性

- ・ 感作性に関する報告はない<sup>21)</sup>。

エ 反復ばく露毒性（生殖毒性、遺伝毒性、発がん性は除く）

吸入ばく露

- ・ 職業性ばく露例として、有機タリウム塩を使用していた男性 15 人の中で症状の程度が多様な 12 症例が報告された。作業環境の気中ではタリウムが検出されなかったため皮膚吸収が推測された。主な症状は腹痛、疲労感、過敏性、体重減少、四肢の痛みであった。脱毛は 4 人で観察された。最も重症の 1 例では尿中タリウム濃度は 1 mg/L であった<sup>14)</sup>。
- ・ バッテリー工場の作業者の調査が行われた。炉での合金からのフュームによるタリウムのばく露であり、タリウム-マグネシウム合金のストリップ圧延の皮膚接触である。作業管理、作業環境管理の実行によってばく露は劇的に減少した。1976 年秋から 39 人の尿サンプルを採取し、平均尿中タリウム濃度は 28 µg/L であった。尿の 7 サンプルは 50-100 µg/L の値を示し、3 サンプルは 100 µg/L 以上であり、最高濃度は 236 µg/L であった。1981 年の秋までに平均尿タリウム濃度は 0.5 µg/L、最高濃度は 5.2 µg/L であった。ばく露濃度が高かった 2 箇所のタリウムの気中濃度は 0.014 mg/m<sup>3</sup> と 0.0224 mg/m<sup>3</sup> であった。この気中濃度に対応する尿タリウム濃度の中央値は 1.3 µg/L であった。この時期の工場の 86 人のばく露者と 79 人の非ばく露者の尿タリウム濃度を比較し、差は観察されていない。この時の TLV 0.1 mg/m<sup>3</sup> を支持するような健康障害が観察されていないとはいえ、この時期の終わりの気中タリウム濃度は 0.1mg/m<sup>3</sup> と比べてかなり低いとしている。量反応関係の分析はなく、従事期間のデータもなかった。ばく露群と非ばく露群の比較に関するデータも提示されていなかった<sup>14)</sup>。
- ・ 1979 年にドイツのセメント工場からの放出による近隣汚染が発生し、工場近隣住民の調査が行われた。近隣住民のタリウム中毒の発症状況、尿、毛髪のタリウム濃度が報告された。24 時間尿の平均尿タリウム濃度は 2.6 µg/L、最高値では 76 µg/L であった。平均毛髪タリウム濃度は 9.5 µg/L であった。タリウムによる健康影響を評価するために住民を現ばく露の評価として尿タリウム濃度（2 µg/L 以下、2-20 µg/L および 20 µg/L 以上）と過去ばく露の評価として毛髪タリウム濃度（10 ng/g 以下、10-50 ng/g および 50 ng/g 以上）により 3 群に分け、評価した。3 群の平均尿中タリウム濃度は各々 0.9 µg/L (n=523)、4.7 µg/L (n=617) および 32.6 µg/L (n=51) であった。平均毛髪濃度は各々 4.4 ng/g (n=704)、18.7 ng/g (n=376) および 93.6 ng/g (n=87) であった。尿や毛髪タリウム濃度の増加に伴って、睡眠障害、頭痛、神経過敏、知覚異常、筋肉や関節の痛みなどの神経症状の発症率が増加した。尿の低濃度、中濃度、高濃度の 3 群の睡眠障害の発症率は各々 2.1%、3.6% および 9.8%、神経症状の発症率は 14.5%、18.3% および 41.2% であった。尿または毛髪タリウム濃度と脱毛、皮膚変化、胃腸障害の間で相関はなかった。この調査の後、さらに引き続いて、近隣住民のタリウムばく露と健康影響についての調査が行われた。尿タリウム濃度は数ヶ月にわたって徐々に低下したが、非ばく露住民に比べて依然として高い値であった。タリウムばく露がなくなる前の年に汚染地域で生まれた子どもの先天異常の調査を行い、5 例の先天異常が観察され、期待数は 0.8 であったが、報告者は期待数は過小評価されていると強調し、詳細なデータの解析の結果、タリウムのばく露濃度が先天異常の原因ではないとしている<sup>14)</sup>。

- ・ ドイツの3つのセメント工場128人の製造従事作業者の調査を行った。従事期間は1~42年であり、平均19.5年であった。対象者には問診と健診を行った。作業者の尿タリウム濃度は0.3以下から6.3 µg/g クレアチニン（中央値=0.8 µg/g クレアチニン）であり、非ばく露者（0.3以下から1.1 µg/g クレアチニン）に比べてわずかに上昇していた。尿タリウム1 µg/g クレアチニンは約1 µg/Lに相当した。病歴の調査や内科的健診の結果からタリウムによる健康障害の明らかな証拠はないと報告した<sup>14)</sup>。
- ・ 4年間にわたるガラス製造作業によりタリウム含有粉じんを顔面、頸部、腕にばく露した作業者（29歳男性）は、脱毛、頭痛、顔と頭の熱感・痛み、味覚低下、食欲不振、吐き気、体重減少、下痢、疲労感、蕁麻疹、四肢の知覚低下、肩脚の筋肉痙攣を訴えた。神経学的検査により手袋—靴下型の多発性ニューロパシーと診断された。彼の後続の作業者（57歳男性）は20ヶ月間作業をし、脱毛が起こったが受診はしなかった。毛髪中タリウム濃度はばく露終了後32ヶ月において20 ng/g、終了13ヶ月後の後続作業者では、576 ng/gであった<sup>24)</sup>。

#### 経口摂取

- ・ タリウムが混入した小麦粉袋（おそらく殺鼠剤として使用していたタリウム）を共用していた3家族、26人が反復経口摂取で中毒症状を示した。これらの半数以上が頭痛、脱毛、腹痛を訴えた。多くの他の症状はめまい、無気力、刺痛、しびれ、睡眠障害、動作の緩慢、背部痛、便秘、光線過敏、震え、皮膚のかゆみ、関節痛であった。指の爪の基部のびらんは73%、ミーズ線は11%に認められた<sup>14)</sup>。
- ・ 硫酸タリウムの経口摂取では胃腸炎、下痢、便秘、嘔吐、腹痛が引き起こされ、中国では1960年~1977年の間に189例のタリウム中毒で胃腸障害や末梢神経障害が報告された。高濃度のタリウムが尿や毛髪で検出された。この報告ではタリウムが混入した畑で栽培されたキャベツの摂取に起因しているとしている<sup>21)</sup>。

#### [神経毒性]

- ・ ヒトの症例報告は、タリウムが急性の経口ばく露後、末梢および中枢神経系の障害を引き起こすことを示している。経口ばく露後に、つま先と指の痺れ、灼熱脚現象および筋痙攣とともに、運動失調、震えおよび多発性脳麻痺が報告されている。痙攣と死亡も起こる。ヒトにおいてタリウムは遠位の主に感覚性ニューロパチーを引き起こすことが特徴的であるが、変化の基となる構造的変化は明確には証明されていない。組織学的評価では、軸索の変性とミエリンの喪失が示されている<sup>21)</sup>。
- ・ ヒトの吸入による職業ばく露研究は、タリウムが神経系に影響するかもしれないことを示している。セメント製造に5-44年間(平均22.9年)関わった36人の労働者は、感覚異常、つま先と指の痺れ、灼熱脚現象および筋痙攣を示した。末梢伝導は障害され、体性感覚作用能の変化があった。脳波の記録に異常はなかった。この研究は非ばく露対照群を評価していなかった。50%の患者が、糖尿病、肥満、吸収不良症候群、(アルコール)肝臓病、関節と結合組織の障害および高血圧性血管疾患を含む併発症を患っていた。こ

れらは観察された神経学的作用に影響しているかもしれない<sup>21)</sup>。

- ・ 1979年にドイツのセメント工場からの放出による近隣汚染が発生し、工場近隣住民の調査が行われた。近隣住民のタリウム中毒の発症状況、尿、毛髪タリウム濃度が報告された。尿や毛髪タリウム濃度の増加に伴って、睡眠障害、頭痛、神経過敏、知覚異常、筋肉や関節の痛みなどの神経症状の発症率が増加した<sup>14)</sup>。
- ・ 4年間にわたるガラス製造作業によりタリウム含有粉じんを顔面、頸部、腕にばく露した作業員(29歳男性)は、脱毛、頭痛、顔と頭の熱感・痛み、味覚低下、食欲不振、吐き気、体重減少、下痢、疲労感、蕁麻疹、四肢の知覚低下、肩脚の筋肉痙攣を訴えた。神経学的検査により手袋-靴下型の多発性ニューロパシーと診断された<sup>24)</sup>。
- ・ 急性の高用量の経口ばく露後、神経系がタリウムの毒性に敏感であることが示されている。19歳男性において、致死的な1回推定用量54-110 mg タリウム/kg(硝酸タリウムとして)の摂取後に、重篤な脳と末梢の神経障害が報告されている。7日および9日後に得られた神経の検査で二次的な髄鞘の消失を伴った軸索の変性が認められ、軸索は腫大し、膨張したミトコンドリアと空胞を含んでいた。死亡した他の症例において、遠位末梢軸索に変性がみられた。しかしながら、信頼できるばく露データ(用量と期間)は報告されていない<sup>21)</sup>。
- ・ 中国では1960年～1977年間にタリウム中毒として189例の末梢神経障害が報告された。非ばく露群の尿中タリウム濃度(0.14-0.31 mg/L)に比較し、ばく露群では高濃度のタリウム((0.6-2.25 mg/L, P>0.01))が検出された。同様に毛髪の濃度は、非ばく露群の5.80-11.3 mg/kgに比較し、ばく露群では21.8-31.5 mg/kg (P>0.01)であった。この報告ではタリウムが混入した畑で栽培されたキャベツの摂取に起因しているとしている。その他の詳細は報告されていなかった<sup>21)</sup>。

#### オ 生殖毒性

- ・ タリウムは胎盤を通過するが、生殖毒性に関する報告は限定的である。ドイツの、タリウムが大気中に放出されていたセメント工場周辺に居住する母親から生まれた297人の子供を対象にタリウムによる催奇形性の調査を行った。自家栽培の野菜や果物からタリウムを摂取したと推測され、24時間尿中のタリウムの濃度から過去のタリウムのばく露を推定したが、妊娠期間中のばく露レベルを信頼できるデータはなかった。母親の尿中タリウム濃度は0.6～2.2 µg/Lであり、一般人の1 µg/Lに比べて低値であった。タリウムのばく露情報が確実ではなく、タリウムの発生毒性は確認できなかった。先天性の奇形や異常の発生は一般人の期待値と比べて過剰発生はなかった<sup>21)</sup>。

#### カ 遺伝毒性

- ・ 調査した範囲で、遺伝毒性の報告は得られていない<sup>21)</sup>。

#### キ 発がん性

- ・ 調査した範囲で、発がん性の報告は得られていない<sup>21)</sup>。

### 発がんの定量的リスク評価

- ・タリウムおよびその水溶性塩についてのユニットリスクに関する報告はない(9),10),11),12),13)。(7/22/13 参照資料により確認した)

### 発がん性分類

- IARC：情報なし<sup>5)</sup>
- 産衛学会：情報なし<sup>6)</sup>
- EU CLP：情報なし<sup>7)</sup>
- NTP 12<sup>th</sup>：情報なし<sup>8)</sup>
- ACGIH：情報なし<sup>14)</sup>

### (3) 許容濃度の設定

ACGIH：TLV-TWA 0.02 mg/m<sup>3</sup>、吸引性粒子(inhalable particle)、タリウムとして、Skin (経皮吸収に注意) (2010：設定年)<sup>14)</sup>

#### 勧告根拠：

タリウムのばく露は胃腸障害、腹部痛、多発神経炎、運動および感覚抹消神経障害、吐き気、食欲不振、睡眠障害、脱毛を含む幅広い症状と関連している。

タリウムおよびその化合物の TLV-TWA の勧告値の 0.02mg/m<sup>3</sup> (Tl として測定した吸入性粉塵として) はタリウムばく露と関連した健康障害の証拠がなかったバッテリー工場で測定された最も高い気中タリウム濃度を基にしている。尿タリウム濃度の中央値は 1.3 μg/L であった。この濃度はドイツのタリウムを放出していたセメント工場作業員、近隣住民の間で神経学的影響が関連していない尿タリウム濃度の範囲内である。

実験動物でのタリウムの皮膚吸収の観察から作業員で脱毛を含む毒性影響や白癬の治療でタリウムを皮膚局所で使用したのち観察される毒性の報告より皮膚の注意記載が必要である。

日本産業衛生学会：設定されていない<sup>6)</sup>

DFG MAK：現段階では設定できない(タリウム、水溶性化合物)<sup>15)</sup>。

UK：TLV-TWA 0.1 mg/m<sup>3</sup>(タリウムとして)、Sk (経皮吸収に注意)<sup>18)</sup>

上記以外の機関 (NIOSH、OSHA、AIHA)<sup>16),17),19)</sup> において、許容濃度に関する情報は得られなかった。

### 引用文献

- 1) IPCS: 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語/英語版 ICSC 番号タリウム 77 (2002)、硫酸タリウム 336 (2000)、炭酸タリウム 1221 (2002) ,
- 2) 化学工業日報社：16313 の化学商品、硫酸タリウム p1895 (2013)
- 3) 経済産業省：平成 20 年度製造・輸入量実態調査集計結果
- 4) NIOSH: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) (CD 版(2011))

- 5) IARC : Agents Classified by the IARC Monographs  
(<http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>)
- 6) (社) 日本産業衛生学会 : 許容濃度の勧告、産業衛生学雑誌 54 卷 5 号 (2012)
- 7) European Commission Joint research Centre : Details on Substances Classified in Annex VI to Regulation (EC) No 1272/2008  
(<http://tcsweb3.jrc.it/classification-labelling/clp/>)
- 8) National Institute of Health : Carcinogens Listed in NTP 12th Report  
(<http://ntp.niehs.nih.gov/go/roc12> )
- 9) US EPA : Integrated Risk Information System (IRIS), Cancer Unit Risk Values
- 10) WHO : “Air Quality Guidelines for Europe, Second Edition” ,(2000)  
(<http://www.euro.who.int/document/e71922.pdf>)
- 11) 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))
- 12) California EPA (OEHHA) : Hot Spots Unit Risk and Cancer Potency Values (updated 2011)  
([http://www.oehha.ca.gov/air/hot\\_spots/2009/AppendixA.pdf](http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/AppendixA.pdf) )
- 13) California EPA (OEHHA) : Air Toxics Hot Spots Program Risk Assessment Guidelines Part II “Technical Support Document for Cancer Potency Factors: Methodologies for derivation, listing of available values, and adjustments to allow for early life stage exposures.May 2009”(2009)  
([http://www.oehha.ca.gov/air/hot\\_spots/2009/TSDCancerPotency.pdf](http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/TSDCancerPotency.pdf) )
- 14) ACGIH : ACGIH: Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices for Thallium and compounds. (2010)
- 15) Deutsche Forschungsgemeinschaft : List of MAK and BAT values. (2012)  
([http://www.mrw.interscience.wiley.com/makbat/makbat\\_chemicals\\_fs.html](http://www.mrw.interscience.wiley.com/makbat/makbat_chemicals_fs.html))
- 16) NIOSH : NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards  
(<http://www.cdc.gov/niosh/npg/default.html>)
- 17) OSHA : 1988 OSHA PEL Project Documentation  
(<http://www.cdc.gov/niosh/pel88/npelname.html>)
- 18) UK : EH40/2005 Table-1:List of WEL (as consolidated with amendments, December 2100)  
(<http://www.hse.gov.uk/coshh/table1.pdf>)
- 19) AIHA : Workplace Environmental Exposure Levels, 2011 WEEL Values (2013)  
(<http://www.aiha.org/get-involved/AIHAGuidelineFoundation/WEELs/Documents/2011WEELValues.pdf>)
- 20) International programme on Chemical Safety (IPCS):Environmental health criteria 182, Thallium. World Health Organization, Geneva(1996)  
(<http://ecb.jrc.ec.europa.eu/esis/index.php?PGM=dat>)
- 21) Agency for Toxic Substances and Disease Registry: Toxicological Profile for Thallium(1992)

- 22) MRI(Midwest Research Institute) Toxicity of thallium(I)sulfate (CAS No.7446-18-6) in Sprague-Dawley rats.Vol.2Subchronic (90-day) study[revised final report] (1988)
- 23) U.S. Environmental Protection Agency: Toxicological Review of Thallium and Compounds (CAS No. 7440-28-0) (2009)
- 24) 平田衛, 埤田和史: 慢性職業性タリウム中毒を疑った一症例、産業医学ジャーナル 21 巻 5 号 Page35-39、1998
- 25) Zasukhina GD et al. Mutat Res. 1983 Nov;124(2):163-73
- 26) 「レアメタル便覧」足立吟也監修 丸善 (2011)
- 27) G. D. Zasukhina, G. N. Krasovskii, I. M. Vasil'eva, N. I. Sdirkova, V. V. Sokolovskii, U. I. Kenesariiev, L. Ya. Vasyukovich.Molecular-biological effects of thallium carbonate.Bulletin of Experimental Biology and Medicine.Vol.90(6),1731-1733(1980)



## タリウム及びその水溶性化合物標準測定分析法

化学式: Tl TlNO <sub>3</sub> Tl <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> TlF																																						
CAS No.: Tl : 7440-28-0、 TlNO <sub>3</sub> : 10102-45-1、 Tl <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> : 7446-18-6、 TlF : 7789-27-7																																						
許容濃度等: ACGIH TLV-TWA : 0.02mg/m <sup>3</sup> (Tlとして) フッ化タリウム、タリウム、粒状、硝酸タリウム、 硫酸タリウム、フッ化タリウム	物性等 Tl-metal 分子量: 204.38 融点(°C): 828°C Tl NO <sub>3</sub> 分子量: 266.39 融点(°C): 430°C Tl <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 分子量: 504.83 融点(°C): 分解 Tl F 分子量: 223.38 融点(°C): 700°C																																					
別名 硝酸タリウム(I) 硝酸第一タリウム: 硫酸二タリウム(I)、硫酸第一タリウム、CFS、タリウム(I)、テトラオキソスルファート、タリウムスルファート																																						
サンプリング	分析																																					
<p>サンプラー : 総粉じん採取用ホルダー ろ紙 石英繊維ろ紙(東京ダイルック 2500 QAT-UP) またはセルロースメンブランフィルター(AAWP04700 or AAWP03500 日本ミリポア(株))</p> <p>サンプリング流量: 面速19cm/s前後の吸引流量(L/min)とする</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">面速 (cm/s)</th> <th colspan="5">フィルター径 [有効径] (φ mm)</th> </tr> <tr> <th>110 [100]</th> <th>55 [47]</th> <th>47 [35]</th> <th>35 [25]</th> <th>25 [20]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>18</td> <td>84.8</td> <td>18.7</td> <td>10.4</td> <td>5.3</td> <td>3.4</td> </tr> <tr> <td>19</td> <td>89.5</td> <td>19.8</td> <td>11.0</td> <td>5.6</td> <td>3.6</td> </tr> <tr> <td>20</td> <td>94.2</td> <td>20.8</td> <td>11.5</td> <td>5.9</td> <td>3.8</td> </tr> </tbody> </table> <p>(有効径はサンプラーにより差異が考えられるので 適宜確認のこと)</p> <p>サンプリング時間: 最小採気量 5L を満たす時間 採気量: 5L 以上 保存性: 溶解後少なくとも 7 日間は常温で安定 ブランク: 分析時はブランクフィルターが必要</p>	面速 (cm/s)	フィルター径 [有効径] (φ mm)					110 [100]	55 [47]	47 [35]	35 [25]	25 [20]	18	84.8	18.7	10.4	5.3	3.4	19	89.5	19.8	11.0	5.6	3.6	20	94.2	20.8	11.5	5.9	3.8	<p>分析方法: ICP 質量分析法 試料を採取したメンブランフィルターまたは石英繊維ろ紙に 王水 5ml と硝酸 5ml を加え、2ml まで加熱蒸発後、 放冷し、超純水で 10ml のメスフラスコに洗い込み定容す る。石英繊維ろ紙を用いた場合は、溶解液をろ過ま たは遠心分離したのち定容する。</p> <p>機器: ICP 質量分析装置 ICP-MS 7700x ICP-MS (Agilent 製)</p> <p>ICP 質量分析装置測定条件</p> <table> <tr> <td>測定質量数 (m/z)</td> <td>205 (定量用)</td> </tr> <tr> <td>出力</td> <td>1.4KW</td> </tr> <tr> <td>キャリアーガス</td> <td>アルゴン 1L/min</td> </tr> <tr> <td>試料注入量</td> <td>約 1mL/min</td> </tr> </table> <p>検量線: 酸溶液(王水 3%)で調整</p> <p>ICP 質量分析法 0, 40, 80, 120, 160, 200ng/mL</p> <p>定量法: 絶対検量線法</p>	測定質量数 (m/z)	205 (定量用)	出力	1.4KW	キャリアーガス	アルゴン 1L/min	試料注入量	約 1mL/min
面速 (cm/s)		フィルター径 [有効径] (φ mm)																																				
	110 [100]	55 [47]	47 [35]	35 [25]	25 [20]																																	
18	84.8	18.7	10.4	5.3	3.4																																	
19	89.5	19.8	11.0	5.6	3.6																																	
20	94.2	20.8	11.5	5.9	3.8																																	
測定質量数 (m/z)	205 (定量用)																																					
出力	1.4KW																																					
キャリアーガス	アルゴン 1L/min																																					
試料注入量	約 1mL/min																																					
精度																																						
回収率 4 化学種全体として 91.7-101.0%																																						
ICP 質量分析法 検出下限 (3σ) 0.03ng/mL (最終試料液濃度) 定量下限 (10σ) 0.1ng/mL (最終試料液濃度) 0.01μg /m <sup>3</sup> (採気量 10L/min×10min・最終試料液 量 10mL) 0.001μg /m <sup>3</sup> (採気量 2L/min×480min・最終試料 液量 10mL)																																						
適用 個人ばく露測定, 作業環境測定																																						
妨害																																						
参考 NIOSH Manual of Analytical Methods 7301 改訂 4 版 化学便覧 基礎編, p. 220-221, 日本化学会 丸善 1993 年 ニッケル化合物を対象とした測定法に関する基礎研究 第 49 回に本労働衛生工学会 p42~43 2009 中央労働災害防止協会 労働衛生調査分析センター 作成日 平成 26 年 2 月 27 日																																						