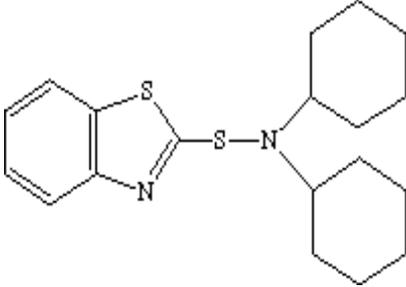


第一種特定化学物質へ該当するか否かの審議審査シート

(平成20年10月24日開催)

官報公示 整理番号	CAS No.	物質名称	判定案	頁
5-256	4979-32-2	<i>N, N</i> -ジシクロヘキシル-2-ベンゾチアゾールスルフェン アミド	一特相当とは 判断されない	1

第一種特定化学物質へ該当するか否かの審議

官報公示整理番号	5-256	CAS No.	4979-32-2
判定案	現時点で収集された情報からは、第一種特定化学物質に該当するとは判断されない。		
名称 構造式等	<p><i>N,N</i>-ジシクロヘキシル-2-ベンゾチアゾリルスルフェンアミド</p> 		
用途	タイヤのスチール部のゴム用加硫促進剤 ※平成 20 年 3 月 26 日開催 化学物質審議会安全対策部会安全対策小委員会資料		
外観	灰白色細粒		
分解性	難分解性		
蓄積性	高濃縮性		
厚生労働省既存化学物質安全性点検結果			
Ames 試験 【審議済み】	陰性 純度 99.5%以上. 溶媒 (DMSO). TA100, TA1535, TA98, TA1537, WP2 uvrA. (実験 I・II とも) - S9mix 群 : 5000 μg/plate (全用量で被験物質の析出) + S9mix 群 : 5000 μg/plate (全用量で被験物質の析出)		
染色体異常 【審議済み】	陽性 24 及び 48 時間処理群で数的異常の誘発 純度 99.5%以上. 溶媒 (0.5%CMC-Na 水溶液). CHL/IU. 3.5mg/ml(10mM)まで実施した細胞増殖抑制試験の結果を参考に、以下の濃度まで実施. - S9mix 群 : 3.5mg/mL(10mM) + S9mix 群 : 3.5mg/mL(10mM) 24 時間処理群 : 0.82mg/mL (50%以上細胞増殖抑制濃度) 48 時間処理群 : 0.82mg/mL (50%以上細胞増殖抑制濃度) 追加確認試験として <i>in vitro</i> 小核試験を実施. 被験物質の数的異常誘発性[倍数性]を確認		
※反復経口 投与毒性・ 生殖発生毒 性併合試験 (ReproTox) (OEC D TG 422) 【審議済	投与方法	強制経口投与 溶媒 (ゴマ油)	
	純度	99.2%	
	用量	4 用量群 (6、25、100、400 mg/kg/day)	
	死亡	急性毒性 : 1401(♀ 1/5)、2367(♂ 2/5・♀ 4/5)、3077(♂ 2/5・♀ 1/5)、 4000(♂ 1/5・♀ 4/5) 本試験 : 400(♀ 3/10)	
	NOEL	反復投与 : 25 mg/kg/day 生殖発生 : 100 mg/kg/day	

み】	推定根拠	<p>反復投与： 一般状態（自発運動低下・下腹被毛の尿による汚染・紅涙：100以上♀） 病理組織学的所見（腎－近位尿細管上皮の硝子滴変性：100以上♂、 腎－近位尿細管上皮の脂肪変性：100以上♀、 副腎－副腎皮質細胞の空胞化：100以上♀、 脾臓－萎縮：100以上♀）</p> <p>生殖発生： 黄体数↓・着床数↓・総出産児数↓・出産率↓・出生率↓・新生児数↓・ 新生児の保育4日生存率↓・分娩及び哺育の異常：400♀</p>
	他の毒性	<p>反復投与： 一般状態（流涎：400♂） 体重↓（400♂♀） 摂餌量↓（400♂♀） 尿検査（尿中ケトン体↑：400♂） 血液生化学的検査（GPT↓・無機P↑・Cl↓：400♂） 絶対重量（胸腺↓：400♂、胸腺↓：400♀（全児死亡個体）） 相対重量（腎↑・精巣↑：400♂、肝↑：400♀（全児死亡個体）） 病理組織学的所見（胸腺－萎縮：400♂♀、盲腸－拡張：400♂、脾－ 萎縮：400♀（全児死亡個体））</p> <p>生殖発生毒性： 上記以外なし</p>
2 世代繁殖 試験（OE CDTG 416）【今回 新たに収集 された試験】	投与方法	混餌投与 Crl:CD(SD)ラット
	純度	99.7%
	用量	3 投与群(80, 600, 4500 ppm) 【[F0] ♂:5.2, 39, 291、 [F0] ♀:7.2, 54, 416、 [F1] ♂:5.9, 44, 331、 [F1] ♀:7.4, 55, 417 mg/kg 相当】
	死亡	80 [F0] ♂ : 1/24、 0 [F1] ♀ : 1/24
	NOEL	80 ppm 【5.2 mg/kg 相当】
	推定根拠	<p>親動物に対する一般毒性： 水迷路試験—迷路試験初日の到着時間↑：600以上 [F1] ♀</p> <p>親動物の繁殖能力に対する影響： 膻開口遅延：600以上 [F1] ♀</p> <p>児動物に対する 毒性： 絶対重量（子宮↓：600以上 [F2] ♀） 相対重量（肝↑：600以上 [F1] ♂・600以上 [F2] ♂♀・4500 [F1] ♀、子宮↓：600以上 [F2] ♀）</p>

他の毒性	<p>親動物に対する一般毒性：</p> <p>体重↓：4500 [F0] ♂♀</p> <p>絶対重量（肝↑：4500 [F1] ♂、精囊↓：4500 [F1] ♂、副腎↑：4500 [F1] ♀）</p> <p>相対重量（肝↑：4500 [F1] ♂♀、腎↑：4500 [F0・F1] ♂♀、精囊↓：4500 [F1] ♂、副腎↑：4500 [F0・F1] ♀）</p> <p>水迷路試験—迷路試験初日のエラー回数↑：4500 [F1] ♀</p> <p>親動物の繁殖能力に対する影響：</p> <p>包皮分離遅延：4500 [F1] ♂</p> <p>精子検査—精子頭部の振幅↓：4500 [F1] ♂</p> <p>児動物に対する 毒性：</p> <p>体重↓：4500 [F1] ♂♀・[F2] ♂♀</p> <p>絶対重量（胸腺↓・脾↓：4500 [F1・F2] ♂♀、精巣上体↓：4500 [F1] ♂）</p> <p>相対重量（胸腺↓：4500 [F2] ♂♀、脾↓：[F1] ♂♀・[F2] ♂、精巣上体↓：4500 [F1] ♂）</p>
------	--

他の試験	<p>OECD HPV (SIAM18) (2004) より引用</p> <p>急性毒性</p> <p>経口LD₀ ラット (♂) = 1821 mg/kg ラット (♀) = 1077 mg/kg ラット > 5000 mg/kg ラット = 10000 mg/kg ラット = 6420 mg/kg ラット = 8500 mg/kg</p> <p>経皮LD₅₀ ウサギ > 2000 mg/kg</p> <p>刺激性</p> <p>ウサギ 皮膚 (20mg/24h) 中程度の刺激性あり ウサギ 眼 (500mg/24h) 軽度の刺激性あり</p> <p>感作性</p> <p>モルモット 感作性なし</p> <p>反復投与試験</p> <p>15 日間 ラット吸入投与: (350~400 mg/m³/2h/dayで粘膜刺激)</p> <p>4 週間 ラット混餌投与: (133~667 mg/kg/day 相当、体重増加抑制、摂餌量減少あり)</p> <p>3 ヶ月間 ラット混餌投与: (167、333 mg/kg/day 相当、体重増加抑制、摂餌量減少あり)</p> <p>変異原性試験</p> <p>AMES 試験</p> <ul style="list-style-type: none"> • TA100 -/+S9mix 群で陰性 (用量データなし) • TA98 -/+S9mix 群で陰性 (用量データなし) • <i>S. typh.</i> (菌株記載なし) -/+S9mix 群で陰性 (用量データなし) <p><i>In vitro</i> 小核試験</p> <ul style="list-style-type: none"> • CHL/IU cell -S9mix 群で陽性 (0.21-0.82 mg/ml) <p>HGRPT アッセイ</p> <ul style="list-style-type: none"> • CHO cell -/+S9mix 群で陰性 (~500 μg/ml) <p><i>In vitro</i> UDS 試験</p> <ul style="list-style-type: none"> • 肝一次培養細胞 (代謝活性化の有無記載なし) 陰性 (≤50 μg/ml) <p>ラット <i>in vivo</i> 染色体異常試験</p> <ul style="list-style-type: none"> • 強制経口投与、骨髓採取 陰性 (100 mg/kg) <p>発がん性試験</p> <p>413 日間 ラット (週一回皮下注射) (総用量 1000 mg/kg、20000 mg/kg で毒性なし) (この試験の詳細は報告されておらず、評価には不十分であると判断されている)</p>
------	---

IUCLID (2000) より引用

急性毒性

経口LD₅₀ ラット = 10000 mg/kg、
= 6420 mg/kg、
= 8500 mg/kg
> 5000 mg/kg、
経皮LD₅₀ ウサギ > 2000 mg/kg
皮下LD₅₀ ラット > 5000 mg/kg

刺激性

ウサギ 皮膚 中程度の刺激性あり (1報)
刺激性なし (1報)
ウサギ 眼 軽度の刺激性あり (1報)
刺激性なし (1報)

感作性

モルモット 感作性なし

反復投与試験

15日間 ラット吸入投与:

340~400 mg/m³/2h/dayで粘膜刺激

4週間 ラット混餌投与:

133、200、333、500、667 mg/kg/day 相当
体重増加抑制、摂餌量減少

3ヶ月間 ラット混餌投与:

167、333 mg/kg/day 相当

用量依存性体重増加抑制・摂餌量減少あり、

血液検査・臨床化学検査・臓器絶対重量・臓器相対重量・剖検で異常なし

遺伝毒性試験

Ames 試験 (TA100, TA98, -/+S9mix) : 陰性 (1報)

Ames 試験 (菌株記載なし、-/+S9mix) : 陰性 (1報)

HGRPT アッセイ (CHO 細胞、500 μg/plate まで、-/+S9mix) : 陰性

In vitro UDS 試験 (肝細胞) : 50 μg/ml 以下 陰性

ラット *in vivo* 染色体異常試験 (骨髓採取、1000mg/kg 単回経口投与) : 陰性

発がん性試験

413日間 ラット (週一回 1000 mg/kg 皮下投与、総用量 : 20000 mg/kg) : 毒性なし、投与部位の肉腫増加

生殖発生毒性試験

鶏卵 (約 173 μg を胎生 3 日胚に単回投与) : 発生毒性なし

【化学物質安全性（ハザード）評価シート（2006年6月改訂）より引用】

急性毒性

経口LD ₅₀	ラット > 1821 mg/kg (♂)
	ラット > 8500 mg/kg (♀)
	ラット 10000 mg/kg
	マウス 8500 mg/kg
経皮LD ₅₀	ウサギ > 2000 mg/kg
皮下LD ₅₀	ラット > 5000 mg/kg

刺激性

ウサギ	眼 軽度 (1報)
	中程度 (1報)
ウサギ	皮膚 中程度 (1報)

皮膚感作性

モルモット Maximization 法で陰性 (1報)

反復投与試験

※ (厚生労働省既存化学物質安全性点検) 反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験 SDラット強制経口投与:

6、25、100、400 mg/kg/day

雌の400 mg/kg/dayの3例が分娩予定日(妊娠22日)に死亡。

雌の100mg/kg/day以上で消瘦、自発運動低下、雄の100 mg/kg/day以上で腎臓の近位尿細管上皮に硝子滴の出現、400 mg/kg/dayで体重増加抑制、投与期間初期の摂餌量減少、尿ケトン体及び血清無機リンの増加、血清ALT及び塩素の減少並びに胸腺の萎縮が認められている。雌の400mg/kg/day群で腎臓近位尿細管上皮に脂肪変性、副腎皮質細胞の空胞化、脾臓及び胸腺の萎縮。

NOEL25 mg/kg/day

4週間 SDラット混餌投与:

133、200、333、500、666 mg/kg/day 相当

用量依存性体重増加抑制・摂餌量減少あり、
血液検査・血液生化学的検査・器官重量で影響なし

15日間 ラット吸入投与:

350~400 mg/m³/2h/dayで粘膜刺激

遺伝毒性試験

Ames 試験:

陰性 -/+S9mix TA100, TA98、TA1535、TA1537、WP2uvrA
312.5-5,000 µg/plate

陰性 -/+S9mix TA98、TA100
1-1,000 µg/plate

HGRPT アッセイ (CHO細胞、500 µg/plateまで、-/+S9mix): 陰性

In vitro UDS 試験 (肝細胞): 50 µg/ml以下 陰性

ラット染色体異常試験 (骨髄採取、1000mg/kg単回経口投与): 陰性

染色体異常試験 (CHL/IU細胞): 擬陽性

0.21-0.82 mg/L、24又は48時間、S9(-)

0.9-3.5 mg/L、6時間、S9(-/+)

(24及び48時間連続処理で倍数性細胞増加)

小核試験 (CHL/IU細胞): 陽性

0.21-0.82 mg/L、48時間、S9(-)

発がん性試験

純度：高純度品(純度99%：0.1%ジシクロヘキシルアミン及び0.9%未同定物)、工業用品(純度約98.6%：0.2%ジシクロヘキシルアミン及び1.2%未同定物)

Wistar ラット413日間(1週間以上の間隔で皮下：1000 mg/kg、総用量：20000 mg/kg) 投与後生涯飼育：毒性なし、投与部位の肉腫増加(対照群：2%、高純度の1,000 mg/kg 群：28%、工業用の1,000 mg/kg 群：33%)

生殖発生毒性試験

※(厚生労働省既存化学物質安全性点検) 反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験 SDラット強制経口投与：

6、25、100、400 mg/kg/day

雄の生殖能には影響なし。400 mg/kg/dayで黄体数、着床数及び総出産児数の減少。同群で分娩中の死亡並びに明白な分娩遅延、出産した母動物の全児または半数以上の児が分娩時に死亡。生存児も母動物の哺育不良で哺育2日までに全例死亡。交尾、受胎能、新生児の外形及び内臓の形態は異常なし。

親動物の生殖毒性に対するNOELは、雄で400 mg/kg/day以上、雌で100 mg/kg/day、児動物の発生毒性に対するNOELは100 mg/kg/day