

# リスク評価書

No. 112 (初期)

テトラメチルチウラムジスルフィド

(別名チウラム)

(Tetramethylthiuramdisulfide)

## 目次

本文	2
別添1 有害性総合評価表	13
別添2 有害性評価書	20
別添3 ばく露作業報告集計表	45
別添4 標準測定分析法	46

1 1 物理化学的性質（別添2参照）

2 (1) 化学物質の基本情報

3 名称：テトラメチルチウラムジスルフィド

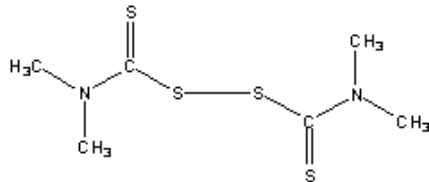
4 別名：チウラム、チラム、THIRAM、Tetramethylthiuram disulfide、

5 Bis(dimethylthiocarbamoyl)disulfide、TMTD、

6 Tetramethylthioperoxydicarbonic diamide

7 化学式：C<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（名称等を表示し、又は通知すべき危険物及び有害物）第372号

13 強い変異原性が認められた化学物質

14 (2) 物理的・化学的性状

外観：無色の結晶

比重（水=1）：1.3 g/cm<sup>3</sup>

沸点：129°C (2.6kPa)

蒸気圧：無視できる（20°C）

2.3×10<sup>-3</sup> Pa (25°C)

蒸気密度（空気=1）：—

融点：155～156°C

引火点（C.C.）：89°C

発火点：—

爆発限界（空気中）：—

溶解性(水)：溶けない/18 mg/L（室温）

オクタノール/水分配係数 log Pow：1.82

換算係数：

1 ppm=9.8 mg/m<sup>3</sup> (25°C)

1 mg/m<sup>3</sup>=0.102 ppm (25°C)

15 (3) 物理的・化学的危険性

16 ア 火災危険性：

17 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  
18 フュームやガスを放出する。

19 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。

20 ウ 物理的危険性：粉末や顆粒状で空気と混合すると、粉塵爆発の可能性はある。

21 エ 化学的危険性：

22 燃焼すると分解し、有毒なフューム（イオウ酸化物、二硫化炭素など）を生じる。強酸化  
23 剤、酸、酸化性物質と反応する。

24 (4) 製造・輸入量、用途等

25 製造・輸入量：734 t（2017年/化審法）

26 用途：有機ゴム薬品(加硫促進剤、硫黄供与型加硫剤)、麦類、タバコ、リンゴ、芝生の病害の  
27 殺菌剤  
28 製造業者：  
29 有機ゴム薬品 アクゾノーベル、大内新興化学工業、三新化学工業、川口化学工業  
30 輸入品＝ランクセス  
31 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、レインボー薬品

## 32 2 有害性評価の結果（別添1及び別添2参照）

### 33 (1) 発がん性

34 ○ ヒトに対する発がん性は判断できない

35 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  
36 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  
37 発がん性をIARCはグループ3に、ACGIHはA4に分類している。

38

39 (各評価区分)

40 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）

41 産衛学会：設定なし

42 EU CLP：設定なし

43 NTP 14<sup>th</sup>：設定なし

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

45

46 閾値の有無：判断できない

47 根拠：「遺伝毒性」の判断を根拠とする。

48 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で報告なし

### 49 (2) 発がん性以外の有害性

50 ○ 急性毒性

51 致死性

52 ラット

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

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

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

56 マウス

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

58 ウサギ

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

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

61

62 健康影響

63 ・ 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  
64 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  
65 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。

66

67 ○皮膚刺激性／腐食性：あり

68 根拠：

69 ・ 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  
70 た。  
71 ・ 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  
72 ったが、24時間後には軽微な刺激性が認められた。

73

74 ○眼に対する重篤な損傷性／刺激性：あり

75 根拠：

76 ・ ヒトでは、チウラムの過剰ばく露で結膜炎が認められた。  
77 ・ 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  
78 激性が 100 mg/24 H で認められている。

79

80 ○皮膚感作性：あり

81 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  
82 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  
83 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  
84 ウラムを皮膚感作性物質第1群に分類している。

85

86 ○呼吸器感作性：判断できない

87 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  
88 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  
89 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  
90 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。

91

92 ○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）

93 （イヌ、経口投与、104週間）

94 NOAEL = 0.4 mg/kg 体重/日

95 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：  
96 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、  
97 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  
98 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  
99 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  
100 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  
101 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  
102 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

103 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  
104 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  
105 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  
106 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  
107 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  
108 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  
109 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  
110 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  
111 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。

112

113 不確実係数：10

114 根拠：種差 (10)

115 評価レベル：0.24 mg/m<sup>3</sup> (0.02 ppm)

116 計算式：0.4 mg/kg × 1/10 × 60 kg/10 m<sup>3</sup> = 0.24 mg/m<sup>3</sup>

117

118 ○生殖毒性：判断できない

119 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、尿中エストリオ  
120 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  
121 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  
122 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、  
123 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  
124 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  
125 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  
126 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  
127 と判断できない。以上のことから、チウラムに生殖毒性があるとは判断できなかった。

128

129 (参考)

130 NOAEL = 2.3 mg/kg体重/日

131 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%)  
132 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  
133 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  
134 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  
135 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  
136 のNOAELは2.3 mg/kg体重と判断する。

137

138 不確実係数：10

139 根拠：種差 (10)

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

141 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)

142

143 ○遺伝毒性：あり

144 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  
145 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  
146 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  
147 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  
148 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  
149 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  
150 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  
151 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  
152 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  
153 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  
154 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  
155 エの伴性劣性致死試験も陽性であった。  
156 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  
157 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  
158 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  
159 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。

160

161 生殖細胞変異原性：あり

162 根拠：マウスの経口投与による優勢致死試験で陽性結果がある。

163

164 ○神経毒性：あり

165 NOAEL = 2.04 mg/kg体重/日

166 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、  
167 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  
168 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  
169 31.82mg/kg群（35.2%）とも認められた。機能観察総合評価（FOB、Functional  
170 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  
171 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  
172 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  
173 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/  
174 日、雄は7.26 mg/kg/日であった。

175 不確実係数：10

176 根拠：種差（10）

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

178 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>

179 （3）許容濃度等

180 ACGIH：TLV-TWA 0.05 mg/m<sup>3</sup>（0.005 ppm）可吸入画分（※インハラブル粒子）および蒸  
181 気（2014年設定）、DSEN（2014年設定）、A4（1996年設定）

182 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  
183 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  
184 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  
185 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、  
186 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  
187 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、  
188 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  
189 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  
190 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  
191 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  
192 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  
193 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  
194 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  
195 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  
196 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  
197 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  
198 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  
199 び TLV-STEL を勧告する十分なデータはない。

200  
201 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)

202 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  
203 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  
204 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  
205 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  
206 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  
207 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  
208 (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  
209 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  
210 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  
211 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  
212 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  
213 ず、慢性毒性、生殖毒性の結果からのみ提案を行った。

214  
215 DFG MAK : 1 mg/m<sup>3</sup>、Sh、妊娠リスクグループ C (設定年 2006)

216 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  
217 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  
218 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  
219 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  
220 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  
221 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

222 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  
223 って、チウラムは発がん性カテゴリーに分類されない。  
224 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  
225 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  
226 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  
227 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。  
228 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  
229 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  
230 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  
231 mg/m<sup>3</sup> が設定される。  
232 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  
233 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  
234 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。  
235 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  
236 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  
237 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  
238 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  
239 分大きい。  
240 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  
241 ゲンとしてリスクを起し続けていることを示している。いくつかのタイプの職場  
242 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）に対する感受性を起  
243 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  
244 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  
245 感受性を確認している。したがって、チウラムは”Sh”と指定され続ける。  
246 チウラムの呼吸器感受性を確認したヒトまたは動物の知見がないので、チウラムは  
247 再び”Sa”に指定されない。  
248 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  
249 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  
250 ウラムは”H”と指定されない。  
251 *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  
252 *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  
253 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  
254 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  
255 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  
256 に分類されない(MAK 2007)。

257  
258 NIOSH REL : TWA 5 mg/m<sup>3</sup>

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

260 (4) 評価値



261 ○一次評価値：なし  
 262 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レ  
 263 ベルが二次評価値の十分の一以上であるため。

264 ※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、  
 265 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。

266  
 267 ○二次評価値：0.05 mg/m<sup>3</sup>  
 268 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。

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

273 3 ばく露実態評価

274 (1) 有害物ばく露作業報告の提出状況

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

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

279

280 (2) ばく露実態調査結果

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

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

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

289 ○測定分析法（詳細な測定分析法は別添 4 に添付）

290 ・サンプリング：PTFE ろ紙を用いて捕集（※捕集対象は総粉じん）

291 ・分析法：高速液体クロマトグラフ分析法（HPLC）

292 ○対象事業場における作業の概要

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

295 テトラメチルチウラムジスルフィドのばく露の可能性のある主な作業（その 1 回当たり作  
296 業時間）は、「対象物質の小分け」（10～40 分間）、「製剤投入」（25 分間）、「製剤取  
297 出し」（10 分間）、「製剤秤量」（15 分間）、「製剤梱包」（15 分間）、「製品の充填作  
298 業」（約 3 分間/回×袋数）、「対象物質混合」（170～180 分）、「対象物質仕上げ」（170  
299 ～180 分）等であった。

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

303 ○測定結果

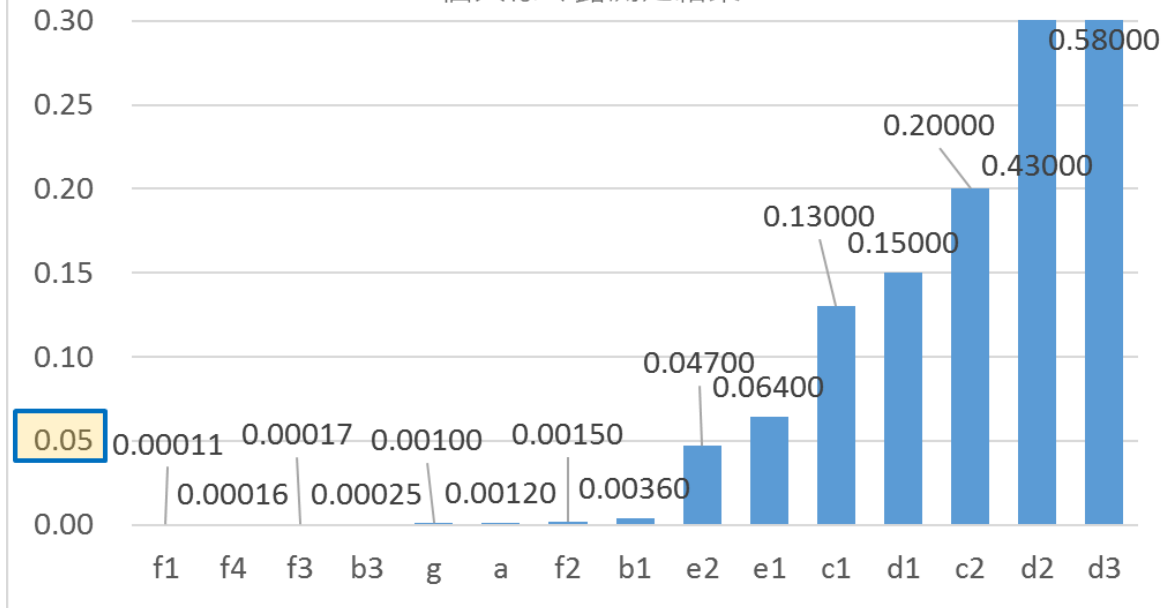
304 測定は、16 人の労働者に対し実施し、定量下限値を下回った 1 データを除く 15 データを  
305 評価データとして採用した。

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

310 以上より、ばく露最大値は、ばく露評価ガイドラインの規定（区間推定上側限界値又はば  
311 く露最大値の高い方を最大値とする。）に準拠し、区間推定上側限界値（信頼率 90%、上側  
312 5%）の  $2.4 \text{ mg/m}^3$  となった。二次評価値  $0.05 \text{ mg/m}^3$  はインハラブル粒子についてのもので  
313 あり、ばく露実態調査における測定対象の総粉じんと完全に同一のものではないが、概ねか  
314 け離れた値にはならないものと考えられるところ、ばく露最大値は二次評価値に比べて概ね  
315 高い TWA 値を示したと考えてよい。

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

テトラメチルチウラムジスルフィド（別名チウラム）の  
個人ばく露測定結果



318

319

表：ばく露の可能性のある作業

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

表：最大ばく露濃度の推定

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

## 321 4 リスクの判定及び今後の対応

322 以上のとおり、テトラメチルチウラムジスルフィド（別名チウラム）の製造・取扱事業場にお  
323 いては、最大ばく露量（区間推定上側限界値）2.4 mg/m<sup>3</sup>が二次評価値 0.05 mg/m<sup>3</sup>を大きく上  
324 回っているため、詳細リスク評価を行い、ばく露の高い要因等を明らかにする必要がある。

325 （※二次評価値としてはインハラブル粒子について ACGIH が勧告している TLV-TWA を採用  
326 している一方、ばく露実態調査における捕集方法は総粉じんに係るものであり、厳密に言えば捕  
327 集対象に若干の差違があるが、その差違を考慮してもなお、最大ばく露量が二次評価値を上回っ  
328 ているのは明らかであると考えてよい。）

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

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

表：ばく露実態調査集計表

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

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

※1：測定値の幾何平均値

※2：8時間TWAの幾何平均値

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

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

※5：単位作業ごとの幾何平均を代表値とし、その幾何平均

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

別添 1 : 有害性総合評価表

342 物質名 : テトラメチルチウラムジスルフィド (別名チウラム)

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

	<p>根拠：ゴム製造工場の労働者の内、24.5 %がアレルギー性疾患に罹患しており、9.3 %が皮膚のアレルギーで、2.8 %が気管支喘息であったとしている。アレルギー性疾患患者の14.1 %が複数の化学物質アレルゲン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</p>

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



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

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

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

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

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

根拠：多くの試験がチウラムの純度を正確に測定しないで行われてきた。これらの試験は評価に使用できない。したがって、評価は純度を正確に記載された結果のみで行った。サルモネラ菌の変異原性試験で、チウラムは TA100と TA1535株に突然変異を起こした。In vitro で DNA 鎖切断および SCE だけでなく染色体異常がみられた。In vivo で DNA 鎖切断がマウスリンパ球でみられたが、小核試験は、細胞傷害性を示した用量で陽性であった1試験を除いて陰性であった。多くの2年間の試験でチウラムは、ラット、マウスおよびイヌに腫瘍を誘発しなかった。したがって、チウラムは発がん性カテゴリーに分類されない。イヌにおいて4 mg/kg 体重以上で、悪心、嘔吐、流涎および ALP 活性と血清コレステロールの増加がみられた。雌では、赤血球数、ヘマトクリットおよびヘモグロビン値が減少し、ALT 活性が増加した。近位尿細管にお

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

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

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

## 別添2：有害性評価書

344

345 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）

346

347 1. 化学物質の同定情報（ICSC 2000）

348 名称：テトラメチルチウラムジスルフィド

349 別名：チウラム、チラム、THIRAM、Tetramethylthiuram disulfide、

350 Bis(dimethylthiocarbamoyl) disulfide、TMTD、

351 Tetramethylthioperoxydicarbonic diamide

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

353 分子量：240.4

354 CAS番号：137-26-8

355 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

356 強い変異原性が認められた化学物質

357

358 2. 物理化学的情報

359 (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）：—

オクターブ水分配係数 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)

360

361 (2) 物理的・化学的危険性（ICSC 2000）

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

364 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。

365 ウ 物理的危険性：粉末や顆粒状で空気と混合すると、粉塵爆発の可能性はある。

366 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）  
367 を生じる。強酸化剤、酸、酸化性物質と反応する。

368

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

370 製造・輸入量：1,000 t

371 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  
372 （エチレンプロピレンゴム）（CR（クロロプレンゴム）ではリターダーの作用がある）の超促  
373 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

374 ないと全く加硫しない。臨界温度は100～102℃、TT(チウラム)配合製品は一般に耐老化  
375 性があり、着色のおそれはない。白色あるいは色物ゴムに適し、低温加硫には適するが、  
376 スコーチのおそれがある。使用量は0.3～3%くらいが最適で、単独使用はほとんどなく、  
377 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性促進剤 (DM (ジ-2-  
378 ベンゾチアゾリルジスルフィド) CZ (N-シクロヘキシル-2-ベンゾチアゾリルスルフェン  
379 アミド)など)またはD (N, N'-ジフェニルグアニジン)の活性化に効果があり、あらゆる  
380 製品のアクチベーターとして用いられる。無硫黄加硫 (3～5%)ができ、耐老化性、耐熱  
381 性向上のため硫黄の一部を本品で代用することもある。

382 麦類、タバコ、リンゴ、芝生の病害の殺菌剤として使用される。

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

385

#### 386 4. 健康影響

##### 387 【体内動態 (吸収・分布・代謝・排泄)】

##### 388 吸収・分布・代謝・排泄

- 389 ・チウラムは、腸管や肺から直ちに吸収され、体内の器官に広く分布する。体内に分布したチウ  
390 ラムには、いくつかの代謝経路が存在し、ジチオカルバメートとして尿中に排泄されるなど、  
391 最終的に主に尿と糞便を通じて排泄される (産衛 2008)。
- 392 ・Guy and Potts (1993)および Wilschut et al. (1995)のモデル計算 (水への溶解度 (30 mg/L)お  
393 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、それぞれ  
394 0.06 mg または0.05 mg であった (MAK 2007)。
- 395 ・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  
396 2014)。
- 397 ・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 %)を  
398 単回経口投与した。投与7日後までに放射活性の32%が回収され、主に尿中 (25%)から回収さ  
399 れた。糞からは3%しか回収されなかった。投与7日後の時点では3%が組織中から回収され、  
400 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。総回収率に投与  
401 量、性別の影響はみられなかった。投与したチウラムの約70%は未回収であり、CO<sub>2</sub>などの揮  
402 発性物質に代謝されて呼気中に排泄されたか、サンプリング期間中に糞あるいは尿中のバクテ  
403 リアによって揮発性物質に分解されたと推察された (MAK 2007) (SIDS 2010)。
- 404 ・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 チウラム (放  
405 射化学的純度: >98 %)を単回経口投与した。96時間後までに放射活性の35～40%が尿中、2～  
406 5%が糞中、41～48%が呼気中に排泄された。12時間までに尿中および呼気中に速やかに排泄  
407 され、糞中への排泄は24時間後以降が主であり、性別の影響はみられなかった。96時間後には  
408 すべての組織で放射活性が検出され、肝臓、血球、腎臓で高く、脳、血漿、骨格筋で低かった。  
409 総回収率は雄が85%、雌が93%であった (SIDS 2010)。
- 410 ・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。投  
411 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%が尿中、  
412 20%が糞中と消化管内に認められた。72時間後の時点では6%が体内に残存しており、合計で  
413 105%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れ、放射活性の

414 胆汁を介した糞中排泄はないと推察された (MAK 2007)。  
415 • 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 %)を経口投与し、  
416 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、25~  
417 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 などの  
418 揮発性物質に代謝されると推察された (SIDS 2010)。

419

#### 420 代謝

421 • 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>はシトクロム  
422 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、さらに硫黄原子、  
423 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、あるいは加水分解により硫  
424 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>、尿中に無機硫酸塩と有機硫黄  
425 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ってジチオカル  
426 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ルタチオン型の  
427 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-カルボン酸と結合し、  
428 これらは尿中に排泄される。硫化水素は3つの経路、すなわち、酸化、メチル化および金属タン  
429 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れる。硫化水素の解毒のため  
430 の主要な代謝経路は、肝臓での酸化である。硫化物の主要な酸化生成物はチオ硫酸塩で、これ  
431 は硫酸塩に変換されて尿中に排泄される。また、メチル化経路も解毒経路として機能している。  
432 金属タンパク質との反応は、硫化水素の毒性の主要なメカニズムである。水素は、また、タン  
433 パク質中のジスルフィド架橋を減少させる。硫化水素は、主に硫酸 (フリーの硫酸塩またはチ  
434 オ硫酸塩)として尿中に排泄され、また、一部はそのまま呼気中および糞便や放屁中に排泄され  
435 る (SIDS 2010)。

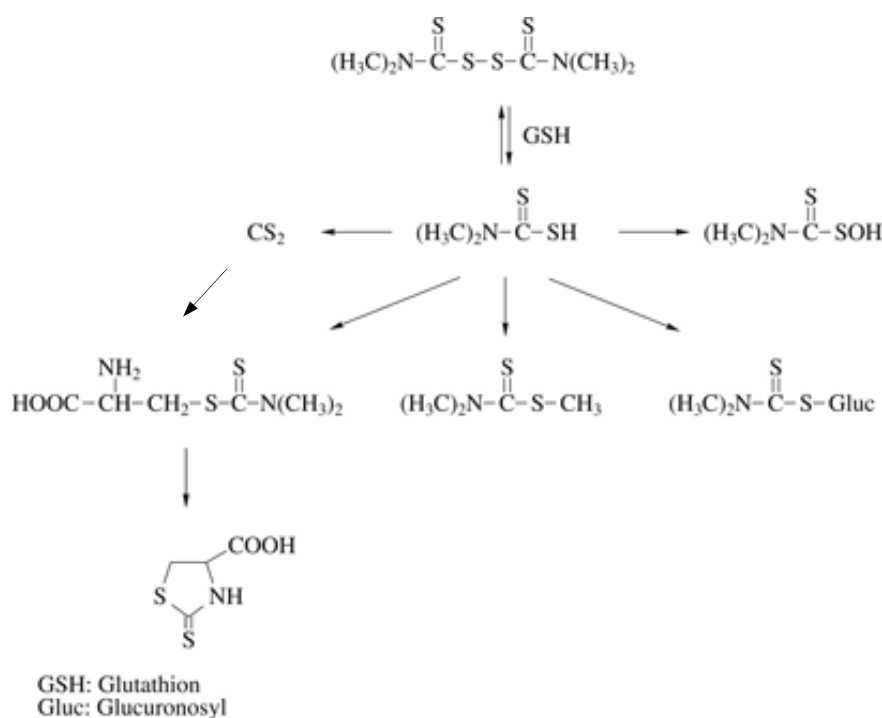
436 • ヒトの胃内の条件下、亜硝酸塩存在下でチウラムをインキュベートすると、9 %がジメチルニ  
437 トロソアミンに変換された (MAK 2007)。

438 • 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>がチウ  
439 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れ、そ  
440 の生成量はチウラムの投与量と相関し、また、フェノバルビタール前処理によって増加、非特  
441 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-(ジエチルア  
442 ミノ)エチル・塩酸塩)の前処理によって減少した。さらに、チウラム投与の5、24時間後におけ  
443 る肝ミクロソームおよび血清酵素活性の測定では、シトクロム P-450およびベンズフェタミン  
444 N デメチラーゼ活性の低下が24時間後に、ソルビトール脱水素酵素および AST 活性の上昇が  
445 5、24時間後にみられた。これらの結果から、CS<sub>2</sub>がチウラムの生体内の代謝物であり、肝毒性  
446 の原因となる可能性が示唆された (SIDS 2010)。

447 • SD ラット (雌雄各2匹/群)に0、50、500、1,000 ppm (0、2.5、25、100 mg/kg 体重/日に相当)  
448 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時間以内に  
449 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。尿中には5種類の  
450 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 %、ジメチルジチオカルバ  
451 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ニド複合体が7%、CS<sub>2</sub>  
452 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テルが2 %であった。尿中  
453 にチウラムの未変化体は検出されなかった。同定された代謝物から、チウラムはジメチルジチ

454 オカルバミン酸に結合するジスルフィドの還元を介して代謝され、それに続くチオール類の反  
 455 応により、酸化、複合極性生成物ができると推察された。チウラムの代謝経路を図-1に示す  
 456 (MAK 2007)。

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



466 図-1 チウラムの代謝経路 (MAK 2007一部改変)

467 (1) 実験動物に対する毒性

468 ア 急性毒性

469 致死性

470 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  
 471 2009) (SIDS 2010) (NIHS 2012)。

	マウス	ラット	ウサギ
吸入、LC <sub>50</sub>	情報なし	500 mg/m <sup>3</sup> /4H 4,420 mg/m <sup>3</sup> /4H 雄1,750 mg/ m <sup>3</sup> /4H 雌6,600 mg/ m <sup>3</sup> /4H	情報なし

経口、LD <sub>50</sub>	1,350 mg/kg 体重 1,500~2,000 mg/kg 体重 1,250 mg/kg 体重 雄:4,000 mg/kg 体重 雌:3,800 mg/kg 体重	560 mg/kg 体重 640 mg/kg 体重 雄:4,000 mg/kg 体重 雌:1,900 mg/kg 体重	210 mg/kg 体重 250 mg/kg 体重
経皮、LD <sub>50</sub>	情報なし	5,000 mg/kg 体重 (LDLo) > 1,000 mg/kg 体重 > 2,000 mg/kg 体重	1,000 mg/kg 体重 (LDLo) > 2,000 mg/kg 体重

473

474

#### 健康影響

475 • 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  
476 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。  
477 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  
478 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  
479 2010)。

480 • 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、  
481 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%  
482 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%、  
483 3.26%)であったが、有意な差ではなかった (SIDS 2010)。

484 • 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  
485 (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  
486 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  
487 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  
488 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  
489 与の影響はみられなかった (SIDS 2010)。

490

491

#### イ 刺激性および腐食性

492 • 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  
493 が、24時間後には軽微な刺激性が認められた (MAK 2007)。

494 • 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  
495 が100 mg/24 H で認められている (産衛 2008)。

496 • 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  
497 2007)。

498

499

#### ウ 感作性

500 • 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  
501 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  
502 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%  
503 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%)



- 504 感作群)に陽性反応が認められた (MAK2007)。
- 505 • 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
- 506 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匹で陽性反
- 507 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応がみられ
- 508 た (MAK2007)。
- 509 • 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、皮内
- 510 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、陰性
- 511 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 (ワセリン
- 512 中、詳細情報なし)で惹起した場合、48時間後に弱い反応がみられたが、著者らはアレルギー
- 513 ー反応とは考えていない (MAK2007)。
- 514 • Pirbright White 系モルモットを5匹しか使用していない記述の不十分な試験で、感作に
- 515 FCA (Freund's complete adjuvant)を用いた試験では、0.3%および1%のチウラムで惹起
- 516 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、チウラムとテト
- 517 ラメチルチウラムモノサルファイドの間に交差反応が認められた (MAK2007)。
- 518 • 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試
- 519 験 (10%のチウラムの非刺激性プロピレングリコール懸濁液0.5 mL を6時間閉塞パッチ
- 520 感作、2週間後惹起)では、陽性反応は、用いた10匹のいずれのモルモットにも認められな
- 521 かった (MAK2007)。
- 522 • CBA/Ca マウスを用いたチウラムの LLNA (局所リンパ節試験)で、3倍のリンパ球増殖を
- 523 引き起こす濃度 (EC<sub>3</sub>値)は6%であった (MAK2007)。
- 524 • 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加
- 525 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%のチウラム処
- 526 理ではリンパ球増殖の増加はみられなかった (MAK2007)。

527

528 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)

529 吸入ばく露

- 530 • 調査した範囲内では、報告はない。

531

532 経口投与/経皮投与/その他の経路等

- 533 • SD ラット (雌雄各10匹/群)に、飼料中0、50、500、1,000 ppm (0、2.5、25、50 mg/kg 体
- 534 重/日)のチウラム (純度: 99.43%)を13週間混餌投与した。体重、累積体重増加量、摂餌量
- 535 の低下が500 ppm 以上の群の雌雄で認められた。赤血球数の低下が500 ppm 以上の群の
- 536 雌雄で、MCH、白血球数の上昇が500 ppm 以上の群の雌雄で、MCV の上昇が1,000 ppm
- 537 群の雌および500ppm 以上の群の雄で、好中球、リンパ球、単球の絶対数の上昇が1,000
- 538 ppm 群の雌雄で認められた。雌では、塩素の上昇が1,000 ppm 群、BUN の上昇が500 ppm
- 539 以上の群で認められ、ヘモグロビン、ヘマトクリット、アルブミンの低下が500 ppm 以上
- 540 の群で認められた。雄では総タンパクの低下が500 ppm 以上の群で認められた。グルコー
- 541 スの低下が500 ppm 以上の群の雌雄で認められた。500 ppm 以上の群では、最終体重の
- 542 低下に伴って、肝臓絶対重量の低下が500 ppm 以上の群の雌雄で、腎臓の相対重量の上昇
- 543 が1,000 ppm 群の雌で認められた。剖検時の肉眼的観察では、一部のラットで非腺胃部に

544 びらんが認められ、腸間膜リンパ節に散発的あるいは斑状の赤色部が認められた。病理組  
545 織学的検査では、500 ppm 以上の群の雌雄で非腺胃部の粘膜に、粘膜下炎症や浮腫を伴う  
546 びらん/潰瘍または粘膜過形成、あるいはその両方が限局性に認められた。腸間膜リンパ節  
547 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  
548 ppm (2.5 mg/kg 体重/日)であった (MAK 2007) (SIDS 2010)。

549 • SD ラット雄 (20匹/群)に、飼料中0、0.05、0.1、0.25 % (0、30、58、132 mg/kg 体重/日)  
550 のチウラムを13週間混餌投与した。すべての投与群で体重、摂餌量の減少が認められ、58  
551 mg/kg 群で1匹、132 mg/kg 群で5匹が死亡した。58 mg/kg 群で BUN、132 mg/kg 群で  
552 AST、ALT の軽度な上昇が認められた。132 mg/kg で精巣上体の異形精子細胞を伴う中等  
553 度の精細管変性が認められた。132 mg/kg 群で精巣に変化が認められたこと、58、132  
554 mg/kg 群で腎機能あるいは肝機能の異常を示唆する血液生化学的パラメーターの軽度な  
555 変化が認められたことから、チウラムのラットでの NOAEL は30 mg/kg 体重/日であった  
556 (SIDS 2010)。なお、MAK では、最低用量の30 mg/kg 群で体重、摂餌量の減少がみられ  
557 たことから、LOAEL を30 mg/kg 体重/日としている (MAK2007)。

558 • Wistar ラット雄 (25匹/群)に、0、5、10、25 mg/kg 体重のチウラム (純度: 95 %)を90日  
559 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、鼻  
560 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10  
561 mg/kg 以上の群で認められた。精巣の相対重量の増加が25 mg/kg 群で認められた。生殖  
562 細胞の脱落を伴う精細管の変性、不活性精子、管腔内の壊死組織片の集簇など、精巣の変  
563 性変化が25 mg/kg 群で認められた。精巣ホモジネート中のコハク酸デヒドロゲナーゼお  
564 よび酸性ホスファターゼ活性の低下、ならびに LDH、ALP、グルコース-6-リン酸デヒド  
565 ロゲナーゼおよびシアル酸の上昇が用量依存的に認められた。また、血清中コレステロール  
566 の上昇が用量依存的に認められた。MAK は NOAEL を5 mg/kg 体重としている (MAK  
567 2007)。

568 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: 98 %)  
569 を、180日および360日間強制経口投与した。投与期間の延長に伴って、全ての投与群で症  
570 状の重篤化がみられ、体重増加量の減少が認められた。上記に示した精巣の病理組織学的  
571 変化は、時間および用量依存的であった。MAK は LOAEL を5 mg/kg 体重/日としている  
572 (MAK 2007)。

573 • 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  
574 重/日、雌 : 0、6、26、67 mg/kg 体重/日)のチウラムを80週間混餌投与した。投与に関連  
575 した死亡はみられなかった。体重、摂餌量の減少が、雄は5 mg/kg 以上の群、雌は26 mg/kg  
576 以上の群で認められた。雌の67 mg/kg 群で後肢の麻痺に伴う脱毛、歩行失調が認められ  
577 た。3、6、9、12、18、26週に実施した血液学的検査、投与終了時の血液生化学的検査で  
578 は、重篤な変化は認められなかった。甲状腺、精巣の相対重量の高値が雄の52 mg/kg 群  
579 で、肝臓、脾臓、腎臓、甲状腺、卵巣、脳の相対重量の高値が雌の67 mg/kg 群、脾臓の相  
580 対重量の高値が雌の26 mg/kg 群で認められた。雄では、対照群ではみられない膵臓への  
581 脂肪浸潤 (5 mg/kg 群 : 3/13匹、20 mg/kg 群 : 11/15匹、52 mg/kg 群 : 14/16匹)が認めら  
582 れた。扁平上皮化生が、雄の52 mg/kg (4/16匹)、雌の67 mg/kg (3/11匹)でみられたが、こ  
583 の甲状腺病変の意義については不明であった。SIDS は、軽度な発育抑制と膵臓への脂肪

584 浸潤から、LOAEL を5 mg/kg 体重としている (SIDS 2010)。

585 • 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:

586 99.4%)を2年間混餌投与した。死亡率には投与の影響はみられなかった。50 mg/kg 群の雌

587 雄で、体重、摂餌量、心臓、肝臓、脾臓の絶対および相対重量の増加、腎臓および脳

588 の絶対重量の減少、生化学的検査では、BUN の上昇が認められた。50 mg/kg 群の雄でコレス

589 テロール値の低下、雌で赤血球、ヘモグロビン量の減少が認められた。胃の非腺胃部の刺

590 激性変化および炎症は、2年の投与終了時に全てのラットでみられた。5 mg/kg 以上の群

591 の雌では血漿カルボキシエステラーゼ活性の低下が認められた。著者は NOAEL を5

592 mg/kg/体重/日とした。ACGIH は、胃の刺激性変化の結果から LOAEL を0.05 mg/kg 体

593 重、その他のエンドポイントからは、NOAEL を0.5 mg/kg 体重と判断している (Knapek

594 et al. 1989)(MAK 2007)(ACGIH 2014)。なお、MAK は、ヘモグロビン量と臓器重量の結

595 果から、NOAEL を5 mg/kg 体重/日としている(MAK 2007)。

596 • 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

597 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

598 投与した。投与期間の最後の8週間における死亡率が雌の30、300 ppm 群で軽度

599 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

600 った(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

601 ものであることから、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、雌雄とも投与初期に

602 対照群と比べて10%以上の体重減少および30%以下の摂餌量減少がみられた。雌雄とも

603 対照群の摂餌量は、その後は回復傾向がみられ、対照群と比べて雄は8.4%、雌は11.0%少

604 ないだけであった。雌の300 ppm 群でヘマトクリット値、ヘモグロビン量、赤血球数に軽

605 度な減少傾向がみられ、雄では赤血球数に軽度な減少傾向がみられた。軽度な ALT の上

606 昇がすべての投与群の雌雄で認められた。300 ppm 群の雄で、AST の上昇、腎臓の絶対

607 重量、筋肉(下腿三頭筋)の絶対および相対重量の減少が認められた。また、雌では、甲状

608 腺の絶対重量の増加が30 ppm 以上の群でみられ、これらの群ではAST の上昇も認められ

609 た。肝臓、腎臓および筋肉の絶対重量の減少が、雌の300 ppm 群で認められた。雌の組織

610 学的検査では、下腿三頭筋の萎縮と変性が300 ppm 群で認められ、これらは坐骨神経の萎

611 縮と変性に伴う二次的な変化と推察された。その他、300 ppm 群では、雄の心臓で心筋病

612 変の進行、雌の腎臓で慢性腎症の発生頻度の低下が認められた。SIDS では、NOAEL は

613 3 ppm (0.1 mg/kg 体重/日)としている。MAK では、NOAEL は、30 ppm (雄は1.2 mg/kg

614 体重/日、雌は1.4 mg/kg 体重/日)としている (MAK2007) (SIDS 2010)。

615 • F344ラット (雌雄各50匹/群)に、飼料中0、0.05、0.1% (雄: 0、18、39 mg/kg 体重/日、

616 雌: 0、20、42 mg/kg 体重/日)のチウラムを104週間混餌投与し、投与終了後、8週間観

617 察した。生存率にはチウラム投与群と対照群との間に差はみられなかった。体重増加量と摂

618 餌量の減少が0.1%群で認められた。雄の血液生化学的検査では、肝機能障害を示す変化

619 が認められた。種々の非腫瘍性病変が対照群を含む全群で観察されたが、肝臓も含め、い

620 ずれもチウラム投与に起因した病変ではなかった。MAK は体重減少の結果から、NOAEL

621 を18 mg/kg 体重/日としている (MAK 2007) (SIDS 2010)。

622 • 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

623 体重/日、雌 0、1.8、8.9、19 mg/kg 体重/日)のチウラム (純度: 97.5%)を104週間混餌投

624 与した。体重、摂餌量の減少が、150 ppm 以上の群の雌雄で認められた。赤血球数、ヘモ  
625 グロビン量、ヘマトクリット値の減少および MCV、MCH の高値が150 ppm 以上の群の  
626 雌で認められた。卵巣重量の減少が300 ppm 群で認められた。病理組織学的検査では、膵  
627 臓（脂肪症/脂肪浸潤、多巢性の腺房萎縮）が150 ppm 以上の群で、肝臓の髄外造血の亢進  
628 が150 ppm 以上の群の雄および300 ppm 群の雌で、脾臓の髄外造血の亢進が150 ppm 以  
629 上の群の雌で認められた。これらの結果から、NOAEL は雌雄とも30 ppm（雄、1.5 mg/kg  
630 体重；雌1.8 mg/kg 体重）であった（SIDS 2010）。

- 631 • ICR マウス（雌雄各10匹/群）に、雄は0、54、108、201 mg/kg 体重/日、雌は0、62、118、  
632 241 mg/kg 体重/日のチウラム（純度：97.5 %）を28日間混餌投与した。用量に依存した摂餌  
633 量および体重の減少が認められた。LOAEL は54 mg/kg 体重/日であった（MAK 2007）。
- 634 • 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  
635 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  
636 度：97.5 %）を2年間混餌投与した。死亡率の増加はみられなかった。体重および摂餌量の  
637 減少が、中間用量と高用量群で認められた。一般状態では、皮膚（主に耳介）の糜爛と発赤  
638 が、雄は中間用量と高用量群、雌は高用量群のみで認められた。病理組織学的検査では、  
639 網膜萎縮、膀胱の表層性移行上皮における細胞質内タンパク様滴が中・高用量群の雌雄で  
640 認められた。また、皮膚の壊死および化膿性炎症が中・高用量群の雌雄で、非腺胃部の角  
641 質増殖が高用量群の雄および中・高用量群の雌で、脾臓の色素増加と副腎皮質内部の色素  
642 減少が中・高用量群の雌で認められた。SIDS および MAK は、体重減少が認められたこ  
643 とから、NOAEL を15 ppm（3 mg/kg/日に相当）としている（MAK 2007）（SIDS 2010）。
- 644 • ビーグル犬（雌雄各1匹/群）に、0、3、13、50（3週目からは37.5）mg/kg 体重/日のチウラム  
645 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12 %、  
646 29 %、92 %であった。13 mg/kg 以上の群では、体重増加量が15 %減少し、血小板数およ  
647 びビリルビンの上昇、リンパ球数、赤血球数、ヘモグロビン量およびヘマトクリット値の  
648 低下が認められた。50/37.5 mg/kg 群の雄では、ALT、AST および ALP 活性の上昇、臓  
649 器重量の減少および類洞細胞の増殖と色素沈着を伴う肝細胞の変性が認められた。MAK  
650 は、NOAEL を3 mg/kg 体重/日としている（MAK 2007）。
- 651 • 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、13  
652 mg/kg 体重/日のチウラム（純度：98.7%）を13週間混餌投与した。摂餌量および体重の減少  
653 が雄の高用量群、摂餌量の減少が雌の中用量以上の群で認められた。赤血球数、総タンパ  
654 クおよびアルブミン量の減少が全ての投与群で認められた。ヘモグロビン量およびヘマト  
655 クリット値の減少が雌の高用量群で、血小板の減少が雄の中用量以上の群で認められた。  
656 コレステロールの増加が中用量以上の群の雌雄で認められた。肉眼的および組織学的検査  
657 では、投与に関連した変化は認められなかった。MAK は LOAEL を雄は2.2 mg/kg 体重/  
658 日、雌は2.4<sup>註</sup> mg/kg 体重/日としている（MAK 2007）（<sup>註</sup>2.3のミスタイプと考えられる）。
- 659 • ビーグル犬（雌雄各6匹/群、4～5ヵ月齢）に、飼料中0、30、90、250 ppm（雄：0、0.84、  
660 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 %）  
661 を52週間混餌投与した。赤血球数の減少が250 ppm 群の雄で、総タンパクの低値、コレス  
662 テロールの高値が90 ppm 以上の群の雄と250 ppm 群の雌で、アルブミンの低値が250  
663 ppm 群の雌雄で認められた。肝臓の絶対重量の増加が90 ppm 以上の群の雄、肝臓の相対

664 重量の増加が30 ppm 以上の群の雄と250 ppm 群の雌で、肝/脳重量比の増加が250 ppm  
665 群の雄で認められた。これらの変化は、チウラムに対する適応応答と思われる。以上の結  
666 果から、NOAEL は、雄は0.84 mg/kg 体重/日、雌は2.5 mg/kg 体重/日であった (SIDS  
667 2010)。

668 • 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 %)を  
669 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  
670 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、  
671 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  
672 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  
673 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  
674 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  
675 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  
676 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  
677 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 群で肝臓の小  
678 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  
679 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  
680 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  
681 末梢神経の病理学的変化は認められなかった。SIDS および MAK は NOAEL を0.4 mg/kg/  
682 日としている (MAK 2007)(SIDS 2010)。

683

684 オ 生殖毒性

685 吸入ばく露

686 • 調査した範囲内では、報告はない。

687

688 経口投与/経皮投与/その他の経路等

689 生殖能

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

696 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: 98 %) を、  
697 180日および360日間強制経口投与した。上記に示した精巣の病理組織学的変化は、低  
698 用量群 (5 mg/kg 群)でも認められ、その程度は時間および用量依存的であった (Mishra et  
699 al.1993) (MAK 2007)。

700 • Swiss マウス雄に150 mg/kg 体重のチウラム (純度75 %)を7週間混餌投与した優性致死試  
701 験で、対照群と比べて着床前胚損失の誘発および着床後胚死亡数の増加が認められた。  
702 MAK では、含有されている不純物の影響を除外することはできないことから、チウラム  
703 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)。

- 704 ・ 90日齢の Long-Evans ラット雌の排卵に対するチウラムの影響を、無処置の発情前期の雌  
705 に、9時、11時、13時または18時に12、25、50 mg/kg 体重のチウラム (純度: 98 %)を単回  
706 腹腔内投与して調べた。50 mg/kg を11時あるいは13時に投与したすべてのラットで排卵  
707 がブロックされた。25 mg/kg 群の11時投与ですべてのラットで排卵がブロックされた。  
708 排卵した卵母細胞数には、対照群とチウラム投与群との間に差はみられなかった。チウラ  
709 ムの50 mg/kg 群では全ての無処置ラットで LH サージがブロックされたが、このサージ  
710 は25 mg/kg 群では、60 %の雌でブロックされたただけであった。血清中エストラジオール  
711 には、対照群と50 mg/kg 群との間に差はみられなかった。以上の結果、チウラムは、LH  
712 サージが始まる前の感受期に投与すると、LH サージをブロックし、それに続く排卵を抑制  
713 した (SIDS 2010)。
- 714 ・ チウラムによって排卵を遅延させた後の繁殖能を調べた。90日齢の Long-Evans ラット雌  
715 の発情前期に50 mg/kg 体重のチウラム (純度: 98 %)を13時に腹腔内投与し、その日の夜  
716 に交配した。チウラムで誘発した排卵遅延群では、妊娠匹数と産児数が減少した。胎児に  
717 形態的な異常はみられなかった。チウラム投与によって排卵が遅延しなかったラットでは、  
718 妊娠匹数、産児数に変化は見られなかった。従って、妊娠結果に対する影響は、排卵遅延  
719 に伴うものであり、チウラムの直接作用ではない。排卵遅延の雌では、妊娠7日と11日に  
720 おける一腹あたりの生存胎児数が減少したが、着床数は対照群と差はみられなかった。排  
721 卵遅延群では、妊娠11日の頭長、頭殿長、体節数などの平均発達スコアも減少しており、  
722 生存胎児に発育遅延がみられた。以上の結果、比較的低用量のチウラムの単回投与では排  
723 卵遅延に伴う排卵数および着床数に変化はないが、その他の妊娠パラメーターに影響がみ  
724 られた (SIDS 2010)。
- 725 ・ 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 %)   
726 を2世代にわたって混餌投与した。少なくとも F0は交配の90日前から、F1は交配の81日  
727 前から投与を開始した。20、60、180 ppm 群の F0、F1の交配前におけるチウラムの平均  
728 摂取量は、それぞれ1.4~1.8、4.2~5.4、12.2~16.4 mg/kg 体重/日であった。体重減少が、  
729 F0の親世代では180 ppm 群、F1の親世代では60 ppm 以上の群の雌雄で認められた。ま  
730 た、F0の雌 (F1a 世代)の妊娠および授乳期間に180 ppm 群で体重減少が認められた。こ  
731 の体重減少は有意であったが、軽度なものであった (授乳0日を除き、10 %以下)。F0の雌  
732 (F1b 世代)の妊娠および授乳期間には体重減少はみられなかった。F1の雌 (F2a 世代)では、  
733 妊娠および授乳期間に軽度ではあるが有意な体重減少が180 ppm 群で認められた。摂餌量  
734 の減少が、180 ppm 群の F0および F1親世代の雌雄で認められた。生殖に関する NOAEL  
735 は、投与に関連した変化が認められなかったことから180 ppm (雄は12.2~14.9 mg/kg 体  
736 重、雌は14.0~16.4 mg/kg 体重)であった。出生児の NOAEL は、授乳期間を通じて出生  
737 児の体重減少が180 ppm (F0)および60 ppm 以上 (F1)で認められたことから20 ppm (雄  
738 は1.4~1.7 mg/kg 体重、雌は1.6~1.8 mg/kg 体重)であった (SIDS 2010)。
- 739 ・ SD ラット (雌雄各26匹/群)を用いた2世代生殖毒性試験を実施した (OECD 毒性試験ガイ  
740 ドライン416準拠)。F0の雄は0、1.5、2.9、8.9 mg/kg 体重/日、雌は0、2.3、4.6、14.0 mg/kg  
741 体重/日のチウラム (純度: 97.6 %)を81日間混餌投与した。3腹を検査に供した。1番目の腹  
742 は、離乳後から交配開始までの105日間、雄は0、1.8、3.8、11 mg/kg 体重/日、雌は0、2.4、  
743 5.1、16 mg/kg 体重/日を混餌投与した。摂餌量の減少が中間および高用量群で認められ、

744 体重増加量および出生児体重の減少が高用量群で、F0、F1世代とも認められた。母動物の  
745 全身毒性の NOAEL は1.5 mg/kg 体重/日、出生児に対する NOAEL は2.9 mg/kg 体重/日、  
746 親動物の受精能および生殖毒性に対する NOAEL は11 mg/kg 体重/日であった (MAK  
747 2007)。

748 • SD ラットに、雄は0、0.05、0.1、0.25 % (0、30、58、132 mg/kg 体重/日)、雌は0、0.04、  
749 0.2 % (0、30、96 mg/kg 体重/日)のチウラムを混餌投与した。各群20匹の離乳児の雄は、  
750 無処置雌との交配前に少なくとも13週間投与した。未交配雌は20匹ずつの群に分け、少な  
751 くとも14日間投与し、無処置雄と交配した。交配開始後は、全ての雌に对照飼料を与えた。  
752 雌雄とも平均体重および摂餌量の抑制が見られた。132 mg/kg 群の雄の70 %が死亡し、こ  
753 れらのラットの剖検では脂肪の消失が観察された。雄では、生殖能力の低下が132 mg/kg  
754 群で、雌では性周期の発情休止期の延長が96 mg/kg 群、着床数および産児数の減少が30  
755 mg/kg 群で認められた。母動物の産児数が減少したことから、チウラムは30 mg/kg/日以  
756 上の投与量で生殖能に対して悪影響を及ぼすと考えられた (SIDS 2010)。

757

#### 758 発生毒性

759 • SD ラット (雌、10~32匹/群)に、0、40、90、136、164、200 mg/kg 体重/日)のチウラム  
760 を妊娠6日~15日まで (200 mg/kg 群は妊娠6日または7日~12日まで)経口投与した。母動  
761 物の妊娠期間中の平均体重増加量および摂餌量の減少が全ての投与群で認められた。着床  
762 数の減少が164 mg/kg 以上の群で、吸収胚の増加およびそれに伴う胎児数の減少が136  
763 mg/kg 以上の群で、胎児体重の減少が全ての投与群で認められた。136 mg/kg 群では、ド  
764 ーム型頭蓋、水頭症、胸骨分節未骨化、上後頭骨不完全骨化、椎体の分離、椎体の浅裂な  
765 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、LOAELは40 mg/kg  
766 体重/日であった (SIDS 2010)。

767 • 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 %)を  
768 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少が  
769 全ての投与群で、胎児体重の軽度な減少が15 mg/kg 以上の群で認められた (いずれも背  
770 景データの範囲内)、30 mg/kg 群では胎児体重の減少が認められた。胎児の低体重に伴う  
771 発育遅延ならびに骨化遅延が、30 mg/kg 群で認められた。胚・胎児毒性の NOAEL は7.5  
772 mg/kg 体重/日であった。母動物体重と胎盤重量の減少が低用量群 (7.5 mg/kg 群)で認めら  
773 れたことから、母動物毒性の LOAEL は7.5 mg/kg 体重/日であった (MAK 2007)。

774 • 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 %)   
775 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  
776 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、  
777 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。  
778 MAK は母動物の NOAEL は2.3 mg/kg 体重としている (MAK 2007)。

779 • 日本白色種ウサギ雌に、0、1、4、16 mg/kg 体重/日のチウラムを妊娠6日~18日まで強制  
780 経口投与し、母動物および胎児への影響を検討した結果、16 mg/kg で胚・胎児の死亡率は  
781 増加したが、催奇形性は認められなかった (産衛 2008)。

782 • NZW ウサギ雌 (3匹/群)に、0、1、5、7.5、10、20、40、80 mg/kg 体重のチウラム (純度:  
783 99.1 %)を妊娠7日~19日まで経口投与した。体重の軽度な増加抑制が1 mg/kg 以上の群、

784 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、一腹の全  
 785 胚の吸収（2匹の雌）、着床後胚損失の明らかな増加が20 mg/kg 以上の群で認められた  
 786 (MAK 2007)。

787 • SD ラット雌 (24匹/群)に、飼料中0、20、45、90 ppm のチウラム (純度: 99.6 %)を妊娠3  
 788 日～出産後20日まで混餌投与した。妊娠3日～妊娠19日までのチウラムの平均摂取量は0、  
 789 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匹に調整した。高用量  
 790 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であり、皮膚の蒼  
 791 白、眼球蒼白、不整呼吸も認められた。90 pp 群の母動物では、体重の低値および摂餌量  
 792 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、肝臓の退色、腎臓の退  
 793 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れた。脳重量には対照群  
 794 と投与各群との間に差はみられなかった。以上の結果、神経毒性についての LOAEL は90  
 795 ppm (7.2 mg/kg 体重/日)、母動物に対する NOAEL は45 ppm (3.7 mg/kg 体重/日)であっ  
 796 た (SIDS 2010)。

797

798 カ 遺伝毒性

799 • *In vitro* でチウラムは、ネズミチフス菌および大腸菌を用いた複数の復帰突然変異試験に  
 800 おいて S9 mix 添加の有無にかかわらず陽性であった。ヒトリンパ球を用いたコメット試  
 801 験は S9 mix 添加の有無にかかわらず陽性、ヒトおよびラットの精巣細胞を用いた DNA  
 802 鎖切断試験では S9 mix 非添加でいずれも陽性、不定期 DNA 合成試験は、ヒトリンパ球  
 803 では S9 mix 添加で陽性、S9 mix 非添加で陰性であったが、ラット肝細胞では陰性であっ  
 804 た。姉妹染色分体交換試験は、S9 mix 添加の有無にかかわらずヒトリンパ球では陽性、  
 805 CHO 細胞では陰性であった。V79チャイニーズハムスター細胞を用いた HPRT 試験は複  
 806 数の試験で S9 mix 添加の有無にかかわらず陰性であった。チャイニーズハムスター卵巣  
 807 (CHO)細胞を用いた染色体異常試験は、1試験における S9 mix 添加での陽性を除いて複数  
 808 の試験で陰性であった。ヒトリンパ球を用いた小核試験は、S9 mix 添加の有無にかかわ  
 809 らず陽性であった (MAK 2007) (SIDS 2010)。

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

817

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) 10~20 µg/plate (-S9) TA98、TA102、TA1537、TA1538 ≤1,000 µg/plate (±S9)	+ + -
コメント試験	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%)	+		
<i>In vivo</i>	コメット試験	マウス 300 mg/kg体重、8または12日間経口投与、末梢血リンパ球、脾臓細胞 (純度: 99.7%)	-		
	マウススポットテスト	NMRIマウス雄 75、750 mg/kg体重、経口投与 (純度: 98.7%)	-		
	小核試験	NMRIマウス雄 (3匹/群)、脾臓細胞 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

818

819

820

キ 発がん性

821

吸入ばく露

822

- ・ 調査した範囲内では、報告はない。

823

824

経口投与/経皮投与/その他の経路等

825

- ・ 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)。

826

827

828

829

- ・ 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)。

830

831

832

- ・ 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)。

833

834

835

836

837

- ・ 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)。

838

839

840

841

842

- ・ 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)。

843

844

845

846

847

- ・ 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

848

849 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  
850 腫瘍は認められなかった (MAK 2007)。

851 • 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  
852 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)  
853 (SIDS 2010)。

854

855 ク 神経毒性

856 吸入ばく露

857 • 調査した範囲内では、報告はない。

858

859 経口投与/経皮投与/その他の経路等

860 • 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、  
861 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  
862 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  
863 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  
864 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  
865 った (MAK2007)。

866 • 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  
867 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。  
868 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、  
869 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、  
870 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  
871 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  
872 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  
873 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  
874 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  
875 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  
876 により行動異常が起り、歩幅と両足間の角度の減少といった後肢の歩行パターンの変化  
877 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  
878 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、  
879 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)。

880 • 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、  
881 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  
882 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  
883 (35.2%)とも認められた。機能観察総合評価 (FOB、Functional observational battery)で  
884 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  
885 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  
886 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  
887 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)。

888

889 (2) ヒトへの影響 (疫学調査および事例)

890 ア 急性毒性

891 ・ 調査した範囲内では、報告はない。

892

893 イ 刺激性および腐食性

894 ・ 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、および  
895 結膜炎が認められた (ACGIH 2014)。

896

897 ウ 感作性

898 ・ 1992年～1999年にかけてドイツの皮膚科情報ネットワーク (IVDK)に属する33施設から  
899 情報を得て、食品加工会社において職業病としてのアレルギー性接触皮膚炎を疑う873例  
900 についてパッチテストの解析を行った。873例の内訳は、製パン業340例、調理師403例、  
901 製肉業130例であった。最終的にアレルギー性接触皮膚炎と診断された従事者数は213例  
902 (24.4 %)であった。アレルゲンとの関係を詳細に分析したところ、全被験母集団と比較し  
903 て食品加工会社の従事者は、ゴムの加硫促進剤として用いられたチウラム混合物への感受  
904 性が4.9 % (全被験母集団2.6 %)と有意に高い結果を示した。食品加工従事者においてゴム  
905 手袋を介したチウラムの影響が示唆された (産衛 2008)。

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

912 ・ 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た  
913 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モノ  
914 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感作さ  
915 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)。

916 ・ 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影  
917 響として接触皮膚炎が報告されている (産衛 2008)。

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

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

- 929 分解して生成したジチオカルバメート系化合物が間接的にチウラムの影響を示している  
930 可能性もある (産衛 2008)。
- 931 ・ ゴム製造工場労働者の内、24.5 %がアレルギー性疾患に罹患しており、9.3 %が皮膚のア  
932 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  
933 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)。
  - 934 ・ 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年  
935 に行った合計6,942人の試験では、1%チウラム (ワセリン中)に対する陽性反応が、それぞ  
936 れ1%および2%で認められた (MAK 2007)。
  - 937 ・ 1980年～1982年の調査では、3,332人中、ゴム成分の混合物の少なくとも1種類に対して  
938 158人の患者で、チウラム類の混合物に対しては73人の患者で陽性反応が認められた。検  
939 査した患者255人のうち19人ではチウラムに対して陽性反応が認められた (MAK 2007)。
  - 940 ・ 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人について個々の成分  
941 に対する反応を調べたところ、5人が0.25%あるいは1.0%チウラムに対して陽性反応を示  
942 した (MAK 2007)。
  - 943 ・ 1981年～1988年に実施した一連のゴム成分に対する調査では、316人の患者のうち3.8 %  
944 に0.25%あるいは1.0%チウラムに対する陽性反応が認められた。また、317人の患者のう  
945 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)。
  - 946 ・ スペインの病院で1978年～1988年に行った調査では、686人の患者で、ゴム成分の少なく  
947 とも1種類に対して陽性反応が認められた。また、チウラム類の混合物に対しては569人、  
948 チウラムに対しては344人で陽性反応が認められた。同じ病院で1989年～1993年に実施し  
949 た調査では、建設労働者の患者408人中97人がチウラム類の混合物に対して陽性を示した。  
950 また、検査した185人の患者のうち54人が1%チウラムに対して陽性であった (MAK  
951 2007)。
  - 952 ・ ポルトガルの試験では、1977年～1982年に行ったチウラム類の混合物のパッチテストで、  
953 4,564人の患者のうち203人 (4.5%)に陽性反応が認められた。チウラム単独に対する陽性  
954 反応が85人中18人で認められた (MAK 2007)。
  - 955 ・ IVDK の病院で、1990年～1993年に約21,000人の患者のうち2,260人でチウラム混合物お  
956 よびその構成成分の検査を実施した。222人の患者でチウラム混合物に対する陽性反応が  
957 みられ、それらのうち87人 (39.2%)で0.25%チウラム (ワセリン中)に対する陽性反応が  
958 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)。
  - 959 ・ 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のパ  
960 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応を示  
961 し、チウラム混合物に対しては1,916人中12.9%が、チウラムに対しては1,420人中7.1%  
962 が陽性反応を示した。検査を行った全チウラム類に対する陽性反応の年間の頻度は、  
963 12.8%～20.9%であった (MAK 2007)。
  - 964 ・ イタリアの病院で、1994年～1998年に、手や腕の接触性皮膚炎を発症した健康サービス従  
965 事者360人に対して、パッチテストを実施した。少なくとも1種類の陽性反応が72人の患者  
966 で認められ、15人はチウラム混合物に対して、3人は0.25%チウラムに対して陽性反応を  
967 示した (MAK 2007)。
  - 968 ・ IVDK の病院で1994年～1996年に実施した、チウラム混合物を使用している建設労働者

- 969 489人とチウラムを使用している患者144人のパッチテストでは、それぞれ31人 (6.3%)お  
970 よび12人 (8.3%)で陽性反応が認められた。年齢補正したチウラム陽性反応の発生率は、  
971 建設作業非従事の男性では1,499人中の3.1%であったのに対し、男性建設作業員では8.7%  
972 であった (MAK 2007)。
- 973 ・ポーランドの病院では、1970年～1987年に検査した15,410人の患者のうち269人 (1.8%)、  
974 1994年～1996年に検査した5,374人のうち84人 (1.6%)でチウラムに対する陽性反応が認  
975 められた。最も反応の頻度が高かったのは、1979年～1985年に検査したゴム工場の労働者  
976 (4.8%)および冶金工と機械工 (4.5%)であった (MAK 2007)。
  - 977 ・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關す  
978 る記録のレトロスペクティブ解析では、ゴム工場の従業員で構成される小グループでチウ  
979 ラム混合物に対する反応の頻度の明らかな上昇 (47人中6人で陽性反応)が認められた。健  
980 康福祉関連の雇用者 (医師や歯科医師、医療助手、看護師、介護福祉士)および建設作業員  
981 で、チウラム混合物に対する陽性反応頻度の5%～6.7%の上昇が認められた。しかしなが  
982 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。  
983 著者らは1992年～1995年に健康な従業員に対するパッチテストを実施し0.25%チウラ  
984 ム (ワセリン中)に対する陽性反応が検査した813人のうちの6.1%で認められ、この期間  
985 中、チウラム混合物に対する陽性反応は、検査した2,197人のうち6.7%で認められたとし  
986 ている (MAK 2007)。
  - 987 ・英国で1983年～1998年に医療従事者に対して実施した試験では、チウラム混合物に対す  
988 る陽性反応が高頻度 (約12%)に認められた。チウラムの検査結果については報告がない  
989 (MAK 2007)。
  - 990 ・接触性皮膚炎に関する他の報告では、靴のインサートや殺虫剤中のチウラムへのばく露と  
991 の関連性を指摘している (MAK 2007)。
  - 992 ・チウラム混合物に陽性反応を示す患者の約1/5は、ジチオカルバメートに陽性を示し、ジチ  
993 オカルバメートに感受性を示すほとんどの患者がチウラム混合物に対しても陽性反応を  
994 示した (MAK 2007)。
  - 995 ・アンタビューースとして使用されるテトラエチルチウラムジスルフィドの感作後、チウラム  
996 との交差反応が報告されている。しかし、多くのチウラム類がしばしば同時ばく露される  
997 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)。
  - 998 ・ボランティアにおけるマキシマイゼーション試験で、25人中4人で陽性がみられた (25%  
999 チウラムで5回感作、10%チウラムで惹起)。一方、次の2試験では、23人および25人のボ  
1000 ランティアのうち、それぞれ1人だけに陽性がみられた。さらなる試験では、10%チウラ  
1001 ムで3、5、10あるいは15回の感作を行ったが、惹起後の陽性反応は、それぞれ25人中0人、  
1002 25人中0人、22人中2人、18人中6人であった (MAK 2007)。
  - 1003 ・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が  
1004 あるとされている。チウラムを含む薬用せっけん、処理した植物への接触、ゴム製手袋の  
1005 着用についての報告もある (ACGIH 2014)。
- 1006
- 1007 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)
- 1008 ・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、対照

1009 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の上昇が  
1010 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、低血圧などの症  
1011 状がみられ、アルコール不耐性が認められた (MAK 2007)。

1012

1013 オ 生殖毒性

1014 ・ 作業時間中の30 %から90 %にチウラムにばく露された妊娠中の労働者 (人数不明)で、後  
1015 期妊娠中毒症の人数、妊娠33週～37週における尿中エストジオール量の減少および早産、  
1016 流産数とばく露量およびばく露期間との間に相関関係が認められた。胎児の心電図異常が、  
1017 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、銅含有モノア  
1018 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、セロトニン量を増加させた  
1019 ためとしている。MAK は、非ばく露対照者のデータがないこと、統計学的評価が実施さ  
1020 れていないこと、ばく露あるいは調査した人数、正確なばく露量やばく露期間、同時期に  
1021 ばく露された他の化合物の情報がないことから、この試験は評価に使用できないとしてい  
1022 る (MAK 2007)。

1023

1024 カ 遺伝毒性

1025 ・ 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  
1026 ばく露された勤務歴3～12年のゴム製造工場の労働者の末梢血リンパ球を調べたところ、  
1027 ばく露のないコントロールと比較し、ばく露期間に関わらず染色体の損傷やギャップが有  
1028 意に増加した (産衛 2008)。

1029

1030 キ 発がん性

1031 ・ 調査した範囲内では、報告はない。

1032

1033 発がんの定量的リスク評価

1034 ・ (IRIS) (WHO/AQG-E 2000) (WHO/AQG-G 2005) (CalEPA 2011)に、ユニットリスク  
1035 に関する情報なし (2016/08/01検索)。

1036

1037 発がん性分類

1038 IARC : グループ3 (IARC 1991)

1039 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発  
1040 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、鼻腔の  
1041 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いても  
1042 動物においても十分な証拠はないとされた。

1043 産衛学会 : 情報なし (産衛 2015)

1044 EU CLP : 情報なし (EU CLP) (2016/08/01検索)

1045 NTP 13<sup>th</sup> : 情報なし (NTP 2014)

1046 ACGIH : A4 (ACGIH 2014)

1047

1048 ク 神経毒性



1049 ・ 調査した範囲内では、報告はない。

1050

1051 (3) 許容濃度の設定

1052 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  
1053 (2014年設定)、A4 (1996年設定) (ACGIH 2014)

1054 根拠：チウラムは、急性毒性は低～中程度、刺激性は軽～中等度であり、皮膚感作性が動物モ  
1055 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  
1056 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つ  
1057 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  
1058 いとは思われない。刺激性が労働者で報告されているが、チウラムばく露の影響を示す信  
1059 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  
1060 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  
1061 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  
1062 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、  
1063 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  
1064 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  
1065 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  
1066 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  
1067 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  
1068 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  
1069 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。

1070

1071 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) (産衛  
1072 2015)

1073 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  
1074 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  
1075 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、  
1076 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  
1077 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  
1078 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  
1079 一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  
1080 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  
1081 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  
1082 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、  
1083 慢性毒性、生殖毒性の結果からのみ提案を行った (産衛 2008)。

1084

1085 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)

1086 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  
1087 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  
1088 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

1089 *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  
1090 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  
1091 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  
1092 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。  
1093 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  
1094 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、  
1095 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  
1096 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  
1097 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  
1098 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  
1099 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  
1100 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  
1101 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  
1102 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  
1103 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  
1104 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  
1105 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  
1106 Documentation 以降に発表された臨床知見は、チウラムが接触アレルゲンとしてリスクを  
1107 起こ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  
1108 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  
1109 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  
1110 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”  
1111 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、  
1112 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)  
1113 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  
1114 低い。したがってチラムは”H”と指定されない。*In vitro* でのインディケーター試験は遺伝  
1115 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  
1116 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  
1117 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  
1118 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  
1119 原性カテゴリーに分類されない(MAK 2007)。

1120

1121 NIOSH REL : TWA 5 mg/m<sup>3</sup> (NIOSH)

1122 OSHA PEL : TWA 5 mg/m<sup>3</sup> (OSHA PEL)

1123

1124 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/crmr/appendixa.pdf>)
- (Dalvi et al. 2002) Effect of cytochrome P450 inducers on the metabolism and toxicity of thiram in rats. Vet Human Toxicol 44: 331–333 (2002)
- (EU CLP) The European Chemicals Agency (ECHA): Harmonised classification - Annex VI of Regulation (EC) No 1272/2008 (CLP Regulation)  
(<http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/cl-inventory/view-notification-summary/11526>)
- (Guy RH and Potts RO, 1993) Penetration of industrial chemicals across the skin: a predictive model. Am J Ind Med 23: 711-719 (1993)
- (IARC 1991) Agents Classified by the IARC Monographs. vol 53. Thiram (1991)  
(<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol53/>)
- (IRIS) U.S. Environmental Protection Agency. Integrated Risk Information System (IRIS). A-Z List of Substances  
([https://cfpub.epa.gov/ncea/iris\\_drafts/simple\\_list.cfm](https://cfpub.epa.gov/ncea/iris_drafts/simple_list.cfm))
- (Knapek et al. 1989) Knapek R, Kobes S, Kita K, Kita I. Chronic toxicity of thiram in rats. Z Gesamte Hyg. 35:358-60 (1989).
- (MAK 2007) Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG:ドイツ学術振興会) : The MAK Collection for Occupational Health and Safety, Thiram [MAK Value Documentation, 2007]
- (MAK 2015) Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG): List of MAK and BAT Values 2015
- (Mishra et al. 1993) Testicular toxicity of thiram in rat: morphological and biochemical evaluations. Ind Health 31: 59–67 (1993)
- (NIHS 2012) 国立医薬品食品衛生研究所 (NIHS)安全情報部 平成23 年度報告. 毒物劇物指定のための有害性情報の収集・評価. 物質名 : チウラム CAS No. : 137-26-8
- (NIOSH) NIOSH : NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards. Thiram  
(<http://www.cdc.gov/niosh/npg/default.html>)
- (NTP 2014) National Toxicology Program (NTP):13th Report on Carcinogens (2014)  
(<http://ntp.niehs.nih.gov/pubhealth/roc/roc13/index.html>)
- (OSHA PEL) Occupational Safety and Health Administration (OSHA) : OSHA Occupational Chemical Database  
(<https://www.osha.gov/chemicaldata/chemResult.html?recNo=253>)
- (RTECS 201) National Institute for Occupational Safety & Health (NIOSH:米国立労働安全衛生研究所) : Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) (CD 版 : 最新版) RTECS® Search

- (Short RD et al. 1976) Developmental toxicity of ferric dimethyldithiocarbamate and bis (dimethylthiocarbamoyl) disulfide in rats and mice. Toxicol Appl Pharmacol 35: 83–94 (1976)
- (SIDS 2010) Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) : SIDS Initial Assessment Report For SIAM 30 (2010)  
(<http://webnet.oecd.org/hpv/ui/Default.aspx>)
- (WHO/AQG-E 2000) WHO “Air Quality Guidelines for Europe : Second Edition” , (2000)  
(<http://www.euro.who.int/document/e71922.pdf>)
- (WHO/AQG-G 2005) WHO “Air Quality Guidelines – global update 2005  
([http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO\\_SDE\\_PHE\\_OEH\\_06.02\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_SDE_PHE_OEH_06.02_eng.pdf))
- (Wilschut A et al., 1995) Estimating skin permeation. The validation of five mathematical skin permeation models. Chemosphere 30: 1275-1296 (1995)
- (化工日 2015) 化学工業日報社 : 16615の化学商品 (2015)
- (経産省 2016) 経済産業省 : 一般化学物質等の製造・輸入数量 (H26年度実績)
- (産衛 2008) 日本産業衛生学会 (JSOH) : [許容濃度の暫定値 \(2008 年度\)の提案理由](#)、チウラム、産業衛生学雑誌50巻5号194-199 (2008)
- (産衛 2015) 日本産業衛生学会 (JSOH) : 許容濃度の勧告 (2015年度)、産業衛生学雑誌57巻4号146-172 (2015)

別添3 テトラメチルチウラムジスルフィドのばく露作業報告集計表

作業の種類	用途												事業場数※	作業数	年間製造・取扱量						作業1回当たりの製造・取扱量					対象物等の物理的性状					対象物等の温度						一日当たりの作業時間						ばく露作業従事者数				発散抑制措置の状況(2つまで複数回答可)					
	① 対象物の製造	② 他の製剤等の原料として使用	③ 触媒又は添加剤として使用	④ 用 4 溶剤、希釈又は溶媒として使用	⑤ 洗浄を目的とした使用	⑥ 表面処理又は防錆を目的とした使用	⑦ 顔料、染料、塗料又は印刷インキとして使用	⑧ 除草、殺菌、剥離等を目的とした使用	⑨ 試験分析用の試薬として使用	⑩ 接着を目的とした使用	⑪ 建材の原料として使用	⑫ その他			① 500kg未満	② 500kg以上1t未満	③ 1t以上10t未満	④ 10t以上100t未満	⑤ 100t以上1000t未満	⑥ 1000t以上	① 1kg未満又は1g未満	② 1kg以上1t未満又は1g以上1kg未満	③ 1t以上又は1kg以上	① ペレット状の固体	② 結晶又は粒状の固体	③ 微細・軽量パウダー状の固体	④ 液体(緑粉、液状混合物を含む)	⑤ 気体	① 0°C未満	② 0°C以上25°C未満	③ 25°C以上50°C未満	④ 50°C以上100°C未満	⑤ 100°C以上150°C未満	⑥ 150°C以上	① 15分未満	② 15分以上30分未満	③ 30分以上1時間未満	④ 1時間以上3時間未満	⑤ 3時間以上5時間未満	⑥ 5時間以上	① 5人未満	② 5人以上10人未満	③ 10人以上20人未満	④ 20人以上	① 密閉化設備	② 局所排気装置	③ ツッシュプル	④ 全体換気装置	⑤ その他			
																																																		1	2	3
30 印刷の作業	30																																																			
31 掻き落とし、剥離又は回収の作業	31																																																			
32 乾燥の作業	32																																																			
33 計量、配合、注入、投入又は小分けの作業	33		25	36				1										31	27	4	10	17	34	1			49	9	3	1		6	3	11	15	10	17	41	12	3	6	2	49			18						
34 サンプルング、分析、試験又は研究の業務	34		2	1					2									5			1		1	2			2		2		1	2	1			1	1	5				3		1								
35 充填又は袋詰め作業	35	2	3											1	4				3	2	2	1	2			5										1	4	5						5		2						
36 消毒、滅菌又は燻蒸の作業	36																																																			
37 成型、加工又は発泡の作業	37		2	3														3	2	2		1	1							1	4			1				4	1			4		3		1						
38 清掃又は廃棄物処理の作業	38		1															2			1			1			2									1			2					1		2						
39 接着の作業	39																																																			
40 染色の作業	40																																																			
41 洗浄、払しょく、浸漬又は脱脂の作業	41																																																			
42 吹付け塗装以外の塗装又は塗布の作業	42																																																			
43 鑄造、溶融又は湯出しの作業	43																																																			
44 破碎、粉砕又はふるい分けの作業	44		1																	1		1						1									1			1				1		1						
45 はんだ付けの作業	45																																																			
46 吹付けの作業	46																																																			
47 保守、点検、分解、組立又は修理の作業	47			1															1				1					1											1						1							
48 めっき等の表面処理の作業	48																																																			
49 ろ過、混合、攪拌、混練又は加熱の作業	49		6	11														7	10		2	6	8				5	5	4	3				1	3	3	3	7	11	6				1	12		3	1				
50 その他	50		1																1									1											1													
合計(%表示は全作業における割合)		2	41	52				1	2		1	62	99	14%	13%	54%	14%	5%	50%	44%	6%	20%	25%	49%	5%		66%	14%	9%	5%	5%	8%	7%	15%	18%	16%	35%	68%	18%	3%	10%	4%	70%		25%	1%						

※ 1事業場で複数の作業を行っている場合は重複してカウントしているため、実際の事業場数より多くなっている。ただし、合計欄は実事業場数。

別添4：標準測定分析法

1124 物質名：テトラメチルチウラムジスルフィド（別名チウラム）

化学式：C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> S <sub>4</sub>		分子量：240.43	CASNo：137-26-8
許容濃度等：		物性等：	
日本産業衛生学会	0.1 mg/m <sup>3</sup>	比重：1.29	
OSHA	設定なし	沸点：242℃	
NIOSH	設定なし	融点：155-156℃	
ACGIH TWA	0.05 mg/m <sup>3</sup> (IFV)	蒸気圧：0.0023 Pa (25℃)	
		形状：無色の結晶	

別名 チラム、チウラム

サンプリング		分析	
サンプラー：PTFEろ紙 サンプリング流量：2.0 L/min サンプリング時間：6時間（720 L） 保存性：添加量0.072 µg～144 µgであれば、冷蔵（4℃）で5日間保存可能 ブランク：検出せず		分析方法：高速液体クロマトグラフ（HPLC）分析法 脱着：メタノール3.0 mL振とう脱着30分間。その後超純水1.0 mL添加（4.0 mL定容） 測定機器：UltiMate-3000（DIONEX製） カラム：InertSustain C-18（5 µm4.0×250 mm） カラム温度：40℃ 移動相：アセトニトリル：水＝（55：45） 流速：0.7 mL/min 検出器：UV 272 nm 注入量：50 µL 検量線：0.0053～36.02 µg/mL 上記範囲で直線性が得られている	
精度			
脱着率：	0.072 µg (0.0001 mg/m <sup>3</sup> ) 98.9% 144 µg (0.2 mg/m <sup>3</sup> ) 101.7% (2.0 L/min 6時間通気)		
添加回収率：	0.036 µg (0.00005 mg/m <sup>3</sup> ) 86.2% 0.072 µg (0.0001 mg/m <sup>3</sup> ) 98.9% 0.72 µg (0.001 mg/m <sup>3</sup> ) 105.7% 144 µg (0.2 mg/m <sup>3</sup> ) 101.7% (2.0 L/min 6時間通気)		
検出下限（3SD）	1/500 E濃度まで測定可能 0.0054 µg/mL 0.00003 mg/m <sup>3</sup> （720 L採気時） 0.001 mg/m <sup>3</sup> （20 L採気時）		
定量下限（10SD）	1/500E濃度まで測定可能 0.018 µg/mL 0.0001 mg/m <sup>3</sup> （720 L採気時） 0.0036 mg/m <sup>3</sup> （20 L採気時）	定量法：絶対検量線法 リテンションタイム：7.46分	

適用：個人ばく露濃度測定、作業環境測定

妨害：確認されていない

参考文献：

- 1) チウラム：産業衛生学雑誌50巻 2008年発行
- 2) 職場のあんぜんサイト：製品安全データシート p. 1-6（改定2012年3月30日）
- 3) NIOSH Method No.5005 Thiram：NIOSH Manual of Analytical methods (NMAM) Fourth Edition, 8/15/94
- 4) チウラムの測定方法：環境庁公示第59号付表4 水質汚濁に係る環境基準

1125