

部分翻訳

**European Union
Risk Assessment Report
N-Cyclohexylbenzothiazol-2-sulphenamide
CAS No: 95-33-0
2008**

欧州連合
リスク評価書（2008年最終承認版）

N-シクロヘキシルベンゾチアゾール-2-スルフェンアミド

**European Union Risk Assessment Report
N-Cyclohexylbenzothiazol-2-sulphenamide**

CAS-No.: 95-33-0
EINECS-No.: 202-411-2

RISK ASSESSMENT

FINAL APPROVED VERSION

国立医薬品食品衛生研究所 安全性予測評価部
2018年2月

本部分翻訳文書は、N-Cyclohexylbenzothiazol-2-sulphenamide (CAS No: 95-33-0)に関するEU Risk Assessment Report, (2008)の序文、第1章「一般的な物質情報」、第2章「暴露に関する一般情報」、第4章「ヒト健康」のうち、第4.1項「ヒト健康（毒性）」を翻訳したものである。原文(評価書全文)は、<https://echa.europa.eu/documents/10162/52baf757-f74c-4993-84c8-3bb72195cf55>を参照のこと。

ヒト健康（毒性）

作業員

結論 iii リスクを制限する必要がある。既に適用されているリスク軽減手段は考慮に入れられているものとする。

次の2つの職業暴露シナリオが同定されている。(1) 大規模な化学工業におけるN-シクロヘキシルベンゾチアゾール-2-スルフェンアミド (CBS) の生産。(2) ゴム工業における加硫促進剤としてのCBSの使用。

CBSにとって、反復吸入および皮膚感作による全身毒性は、最も関連性が高い毒性学的エンドポイントである。気道刺激性については、結論 i (保留) が得られた。

全身への影響に関しては、シナリオ (1) (CBS の生産) の吸入による反復投与毒性が懸念される。職業暴露限界の確立のため、基準として臨界暴露量 2 mg/m^3 が提唱されている。本基準値を遵守すれば、気道刺激性のリスクも効果的に最小化され得ると想定される。

皮膚感作性に関しては、皮膚接触により両シナリオの懸念が生じるが、適切な管理手段があることから、CBS 生産 (シナリオ 1) 中のアレルギー性皮膚反応のリスクは比較的低いと考える。

消費者

結論 ii 現在のところ、詳細な情報および/または試験、ならびに既に適用されている以上のリスク軽減手段は必要ない。

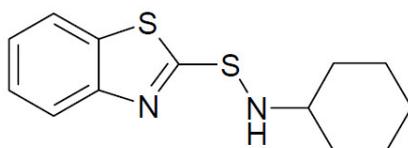
ヒト環境暴露

結論 ii 現在のところ、詳細な情報および/または試験、ならびに既に適用されている以上のリスク軽減手段は必要ない。

1 一般的な物質情報

1.1 化学物質の同定情報

CAS 番号 : 95-33-0
 EINECS 番号 : 202-411-2
 IUPAC 名 : N-シクロヘキシルベンゾチアゾール-2-スルフェンアミド
 (N-Cyclohexylbenzothiazol-2-sulphenamide)
 分子式 : $C_{13}H_{16}N_2S_2$
 構造式 :



分子量 : 264.4 g/mol
 別名 : 2-ベンゾチアゾールスルフェンアミド、N-シクロヘキシル-ベンゾチアジール
 -2-シクロヘキシルスルフェンアミド
 2-(シクロヘキシルアミノチオ)ベンゾチアゾール
 CBS
 N-シクロヘキシル-2-ベンゾチアゾールスルフェンアミド

1.2 純度／不純物、添加剤

純度 : 96%以上

不純物 :

メルカプトベンゾチアゾール、ジメルカプトベンゾチアゾール類、メチルメルカプトベンゾチアゾール類のジスルフィド類およびスルフィン酸誘導体	3%未満
ジ(ベンゾチアゾール-2-イル)ジスルフィド	0.5%以下
シクロヘキシルアミン	0.5%以下
水	0.3%以下

1.3 物理化学的特性

N-シクロヘキシルベンゾチアゾール-2-スルフェンアミド (CBS) は、灰色または黄色の粉末で微臭がある。その物理化学的特性に関するデータを以下の表に示す。

Table 1.1 Summary of physico-chemical properties

Property	Value	Reference
Physical state	solid	
Melting point	97.5-105 °C	Monsanto (1968) Bayer (1969)
Boiling point	Decomposition starts at 145 °C	Bayer (1997)
Relative density	1.286 at 20 °C to water at 4 °C	Bayer (1997)
Vapour pressure	1.5x10 ⁻⁸ hPa at 20 °C ¹⁾	Bayer (1988)
Water solubility	0.32 mg/l at 21 °C (pH 7) ²⁾	Monsanto (1980a)
Partition coefficient n-octanol/water (log value)	logPow 4.93 ³⁾	Monsanto (1980a)
Granulometry		
Conversion factors		
Flash point	not applicable (solid)	
Autoflammability	no selfignition up to the melting point	Bayer (1997)
Flammability	not highly flammable	Bayer (1997)
Explosive properties	not explosive	due to structural reasons
Oxidizing properties	no oxidizing properties	due to structural reasons
Viscosity		
Henry's constant		
Surface tension	no data ⁴⁾	

¹⁾ The vapour pressure was determined using the gas saturation method and confirmed by entries in safety data sheets of various companies²⁾ not relevant for the risk assessment

²⁾ The water solubility was determined with the column elution method. Buffer solutions were used. The water solubility at pH 5 was 0.24 mg/l and 0.48 mg/l at pH 9 (21 °C).

³⁾ The shaking flask method was used for the determination of the partition coefficient n-octanol/water. The calculation with SRC-LOGKOW for Microsoft Windows resulted in a logPow of 3.47. For the risk assessment the experimental value is preferred.

⁴⁾ not relevant for the risk assessment

1.4 分類

1.4.1 現行の分類

指令 67/548/EEC 附属書 I (第 25 次技術的進歩への適応化 [ATP]) に従って次のとおり分類され

ている。

刺激性物質 (Xi)、環境への危険性 (N)

Xi 感作性あり

R43 感作性あり : R43 皮膚接触により感作を引き起こすおそれがある

R43-50/53

入手可能なデータに基づくと、Xiとして分類—感作性があること、およびR43の表示が確認されている。

環境に関しては、以下に示すデータおよび指令 67/548/EEC の分類に従って、CBS を附属書 I に照らし「環境への危険性」に分類し、リスクフレーズ R50/53（「水生生物に強い毒性がある、水生環境中で長期悪影響を引き起こすおそれがある」）と表示することが確認されている。

1.4.2 提唱される分類

カテゴリー3の生殖毒性

R62 生殖機能を害するリスクの可能性はある

CBSに関する生殖試験はない。ただし、その主要な加水分解物であるシクロヘキシルアミン(CH₂)による反復投与毒性試験では、組織病理学的変化（精細管萎縮、精子毒性）に伴い精巣重量が投与に関連する変化を示した。一部の反復投与試験における組織病理学的変化がきわめて重篤であり、急勾配の用量反応曲線を生じたことから、CBSの分類を生殖毒性カテゴリー3としR62と表示することが提唱される。

2 暴露に関する一般情報

2.1 生産

2.1.1 生産工程

CBS の合成は、2-メルカプトベンゾチアゾール (MBT) を経由して行われる。MBT は温度範囲 220~350°C、気圧最大約 13 Mpa において、次の物質の変換を通じ製造される。

- アニリン、二硫化炭素 (CS₂)、および硫黄。
- ベンゾチアゾールおよび硫黄。
- または、アニリン、二硫化炭素 (CS₂)、ベンゾチアゾール、および硫黄。

こうした反応の間、硫化水素、ベンゾチアゾール、ジメルカプトベンゾチアゾール、硫黄樹脂類が副産物として生じる。MBT は水酸化ナトリウム水溶液に溶解することにより、低沸点成分から分離される。これらの副産物を抽出するため、この MBT ナトリウム塩 (NaMBT) の 10~40% 溶液を有機溶媒 (例えば、トルエン、キシレン) により処理する。こうして他の物質を除去した溶液から、MBT は、鉍酸類および/または無機亜鉛塩類添加による亜鉛塩 (ZnMBT) を用いた酸性化により沈殿する。

NaMBT 溶液を (例えば、塩素、過酸化水素、大気中の酸素により) 酸化させた場合、2,2'-ジチオ-ビス-ベンゾチアゾール (MBTS) が沈殿する (ドイツ化学会 [GDCh], 1991)。

CBS およびそれ以外のベンゾチアゾールスルフェンアミド類は、MBT または NaMBT とシクロヘキシルアミンまたはそれ以外のアミン類との混合物の酸化により得られる。CBS 沈殿物は濾過、水による洗浄後、押出しされる。反応しなかったシクロヘキシルアミンを回収するため、濾液を蒸留する。残りの MBT は鉍酸により沈殿する。水相は下水道に排出される。

2.1.2 生産能力

1993 年の世界の CBS 生産量は推定 44,000~45,000 t であった。1998 年までに約 53,000 t に増加することが予測された (Srour, 1994)。

元来、企業 10 社が規則 93/793/EEC の下で生産または輸入の通知を行った。これまで 6 社が生産活動を中止した。欧州連合 (EU 15 カ国) では、現在 4 カ所で CBS が生産および/または輸入されている。通知企業 1 社は輸入のみである。これら生産および輸入企業 4 社により提供されたデータによれば、生産量は 16,101 t/年、輸入量は 431 t/年、EU 域外への輸出量は 10,524 t/年である。したがって、4 社の CBS のフローのうち 6,008 t/年が欧州内で消費される。さらに、EU 15 カ国では、規則 93/793/EEC の影響を受けない高生産量 (HPV) 規模の輸入が生じている。今回の評価では、総市場規模は 20,000 t/年であることが想定される。

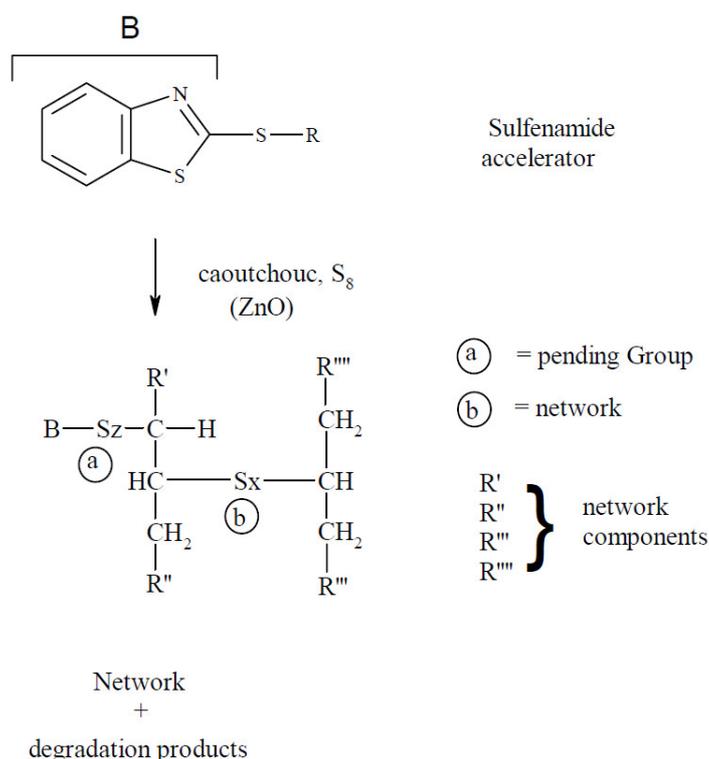
2.2 使用

CBS は、ゴム製品製造業において専ら加硫促進剤として用いられる。加硫とは、生ゴムの高分子を主に硫黄により架橋する技術工程である。温度 150~200°C で達成される本工程は、生ゴムを熱可塑性状態からエラストマー状態に変換する。

硫黄による加硫はかなり緩慢であるため、加硫促進剤が用いられる。加硫促進剤は、加硫の時間および速度、ならびにゴム製品の品質を決定付ける架橋の数および種類を調節するのに役立つ。CBS は、濃度 0.5~1% (w/w) で生ゴムに添加される。

加硫の間、ベンゾチアゾール-スルフェンアミド類の不安定な硫黄-窒素結合が切れ、複合反応が連続する間、ゴム分子は 2-メルカプトベンゾチアゾール (MBT) ラジカルの中間体形成による加硫が行われる。本工程から生じる産物は塩基性アミン類、MBT (一部は「ペンディング基 (pending group)」として結合)、第 3.1.2.1 項に記述されている 2 次反応物である (GDCh, 1991)。

Figure 2.1: Reaction scheme of the transformation of CBS during vulcanization



1996年の世界の天然生ゴム生産量は約 600 万 t であり、合成生ゴム生産量は約 910 万 t であった。ドイツの場合、1995年には自動車のタイヤ約 100 万 t、それ以外のゴム製品 53 万 t が生産された (Baumann & Ismeier, 1998)。ゴム工業の最も重要な製品は自動車のタイヤであり、全生産量の約 2/3 を占めている (OECD, 2004a)。欧州ゴム工業会 (BLIC) (2005) によれば、自動車部門の製品はタイヤ以外のゴム製品生産量の 65% を占める。非タイヤ領域に関するさらなる定量分析の 1 つ

が、ゴム工業の包括的な点源について判定した「ゴム工業の添加剤に関する排出シナリオ文書 (Emission Scenario Document on Additives in Rubber Industry)」(OECD 2004a) に示されている。

2.3 さらなるベンゾチアゾール化合物

第 3.1.1 項に示したとおり、CBS の生産および使用により、多数のベンゾチアゾール誘導体の環境暴露が生じる。しかし、CBS はこうした汚染物質の唯一の発生源ではなく、加硫促進剤として、あるいはそれ以外の適用目的で用いられるさらなるベンゾチアゾール化合物が、同一の誘導体の暴露をもたらす。以下、ベンゾチアゾール誘導体の暴露について、CBS 以外の発生源の概要を示す。

加硫促進剤：

1993 年の世界のゴム加硫促進剤生産量は、推定約 175,000 t であった。この全生産量のうち、ベンゾチアゾールおよびスルフェンアミド型の製品は、単独ではほぼ 79% (約 138,500 t) を占めた (Srouer, 1994)。西欧において加硫促進剤として消費されたベンゾチアゾール誘導体の量は、下表に収載したとおりである。

Table 2.1 Western European Accelerators Demand 1993 (Srouer, 1994)

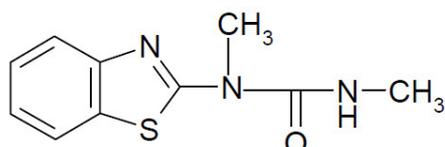
Substance	Demand [t/a]
2-Mercaptobenzothiazole (MBT)	1500
2-Mercaptobenzothiazole zinc salt (ZnMBT)	1400
2,2'-Dithiobis-benzothiazole (MBTS)	5000
N-Cyclohexylbenzothiazole-2-sulphenamide (CBS)	15500
Morpholinobenzothiazole-2-sulphenamide (MBS)	1500
N,N-Dicyclohexylbenzothiazole-2-sulphenamide (DCBS)	1600
N-tert.-butylbenzothiazole-2-sulphenamide (TBBS)	3600
N-Diisopropylbenzothiazole-2-sulphenamide (DIPS)	300
TOTAL	28600

モルホリノベンゾチアゾール-2-スルフェンアミド (MBS) の使用以降、加硫の間に形成されるニトロソアミン類に関連する毒性の問題が、MBS の生産において激減した。MBS は N-tert-ブチルベンゾチアゾール-2-スルフェンアミド (TBBS) および CBS に徐々に置き換わりつつある (Srouer, 1994)。

植物保護製品：

メタベンズチアズロンは、MBT を経由して生産される除草剤である。1993 年の欧州における需要量は 1,800 t であった (Srouer, 1994)。メタベンズチアズロンは、理事会指令 91/414/EEC の下での植物保護製品の評価について、作業プログラムの 3 番目の優先順位リストに挙げられている。評

価に関する書類は、2004年11月30日までに報告担当加盟国であるスウェーデンに送付されることになっていた。スウェーデンは本書類を受領していないため、メタベンズチアズロンの欧州市場参入は、今後近いうちに否認されることが考えられる。

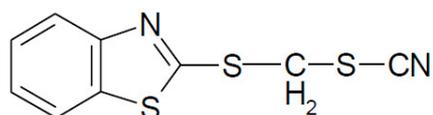


1-ベンゾチアゾール-2-イル-1,3-ジメチル尿素
(メタベンズチアズロン)

メフェナセット (2-ベンゾチアゾール-2-イルオキシ-N-メチルアセトアニリド) は、主に日本で販売されている水稲除草剤である。1993年の生産量は推定 1,700 t であった (Srour, 1994)。メフェナセットは 2003年7月までに EU 市場への参入が否認されたが、理事会指令 91/414/EEC の下でいずれの企業も通知しなかった。

殺生物性製品：

2-2-(チオシアノメチルチオ)ベンゾチアゾール (TCMTB、CAS 番号：21564-17-0) は、9つの製品グループでの使用に関する殺生物性製品指令 98/8/EC の下で通知され、特に殺真菌薬および保護製品での使用については委員会規則 (EC) 2032/2003 およびその改訂版 (EC) 1048/2005 に従っている。TCMTB が皮なめし工場により殺真菌薬としても用いられることに照らした初期の情報に反し、木材防腐に関する使用は通知されていない (Brownlee et al., 1992、Srour, 1994)。さらに、防汚塗料としての登録を撤回している。



2-チオシアナートメチルベンゾチアゾール
(TCMTB)

廃水に放出されると、TCMTB は加水分解され、CBS の分解物でもある化合物 MBT になる (Brownlee et al., 1992) (第 3.1 項参照)。

2-メルカプトベンゾチアゾール (MBT、CAS 番号：149-30-4) は、特に殺真菌薬および公共施設の室内消毒での使用について、6つの製品グループでの使用に関する殺生物性製品指令 98/8/EC、委員会規則 (EC) 1048/2005 の下で通知されている。

防錆剤：

Reddy & Quinn (1997) は、様々な車 5 台の不凍液についてベンゾチアゾール化合物の測定を行った。測定濃度、不凍液の使用量、および推定放出係数から米国の年間放出量は、ベンゾチアゾール (BT) およびベンゾチアズロン (BTon) が 1.5~4,000 kg/年、モルホリノベンゾチアゾール-2-スルフェンアミド (MBS) が 0.02~12 kg/年と算出された。これらの溶剤は、タイヤ粒子を經由した放出量よりも数桁小さい。

化学合成の中間体：

ベンゾチアゾール (BT、CAS 番号：95-16-9) は工業製品である。国際統一化学情報データベース (IUCLID) (最終更新日：1995年5月30日) によれば、1994年の欧州における生産量は1,000～5,000 tであった。ベンゾチアゾールは、専ら化学合成の中間体として用いられる (付録 C 参照)。

2-メルカプトベンゾチアゾール (MBT、CAS 番号：149-30-4) の欧州における生産量は、IUCLID (2000) によれば10,000～50,000 t/年である。MBTは、ベンゾチアゾール誘導体の生産における主要な原材料である (付録 A 参照)。

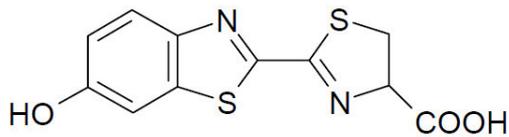
食品香料：

ベンゾチアゾールはEUの食品香料リストに掲載されている (欧州委員会, 1999)。ベンゾチアゾールの使用は世界保健機関 (WHO) にも記録されている (2002)。使用量に関する情報は得られていない。

2.4 天然のベンゾチアゾール化合物

文献では、天然物として生じる一部のベンゾチアゾール誘導体について記述されている。海綿 *Tedania ignis* の組織から得られる1海洋細菌であるマイクロコッカス属 (*Micrococcus sp.*) の発酵培養抽出物から、2-メルカプトベンゾチアゾール (MBT)、2-メチルベンゾチアゾール (MeBT)、2-ベンゾチアズロン (BTon)、6-ヒドロキシ-3-メチル-2-ベンゾチアズロンが検出された (Stierle et al., 1991)。Seifert and King Jr. (1982) は、真菌 *Aspergillus clavatus* によるベンゾチアゾールの形成を発見した。熱帯のマメ科植物 *Zapoteca formosa* の種子、発芽種子、根からベンゾチアゾールの放出が確認された (Lane et al., 2004)。さらなるベンゾチアゾール誘導体として、ホタルルシフェリンが報告されている (De Wever and Verachtert, 1997a)。

複数の研究において、キクヂシャ (Götz-Schmidt and Schreier, 1986)、マンゴー (Engel and Tressl, 1983)、紅茶 (Vitzthum et al., 1975) のような食品にベンゾチアゾールが同定されている。これらの研究は天然において形成された (芳香) 化合物の発見を目的としたため、実際に発見された物質が天然起源か人為的な起源かについてはさらに検討されなかった。また、2-メチルチオベンゾチアゾールおよび2-メチルベンゾチアゾールも、食品中に認められている (付録 III、V、VI 参照)。



ホタルシフェリン



6-ヒドロキシ-3-メチル-2-ベンゾチアゾロン

上記の情報に基づくと、少量のベンゾチアゾール化合物は天然源から放出されることが予測され得る。ただし、その量は定量できず無視できると考えられる。天然源は、今回の評価に含まれるシナリオにおける地域的な環境濃度には影響を及ぼさないと想定できる。

2.5 法的統制

現在、CBS を対象にした物質関連の法規制はない。

4 ヒト健康

4.1 ヒト健康（毒性）

4.1.1 暴露評価

4.1.1.1 総論

西欧では、N-シクロヘキシルベンゾチアゾール-2-スルフェンアミド（以降 CBS）は、ゴム製品製造業において専ら加硫促進剤として用いられる（Bayer, 1997）。CBS は EU 域内において企業 4 社により生産されている。西欧における 1993 年の CBS 需要量は推定 15,500 t であったが、これは加硫促進剤の総需要量の約 50% に当たる。1993 年の世界の CBS 生産量は推定 44,000~45,000 t である（Srouf, 1994）。CBS が他の加硫促進剤とは対照的に有毒なニトロソアミンを形成し得ないことから、CBS の需要量は、今後数年で増加することが予測される（Bayer, 1997）。

CBS はクローズドシステムで生産される。そのため、通常、各作業単位の実行による暴露は無視できる。CBS の貯蔵および運搬は、主に自動化された設備において実施される。皮膚接触が生じ得る場合、従業員には作業服、安全靴、手袋、保護メガネが支給される。

CBS は僅かに灰色の粉末状の物質（蒸気圧 1.5×10^{-8} hPa [20°C]）であり、熱の影響を受け分解する。業界により提供された情報によれば、CBS は主に粉塵抑制型（粒状化またはマスターバッチ）の状態で用いられる。しかし、提供された情報は不十分であるため、粉末状の CBS の取り扱いに

起因する暴露は排除できない。

詳細な情報については、第2章（暴露に関する一般情報）を参照のこと。

CBS の物理化学的特性のため、CBS 取り扱いの間の粉塵に対する吸入暴露および皮膚暴露は、作業員の主要暴露源であると予測される。

スウェーデン製品登録その他のデータベース（例えば、北欧製品登録の北欧諸国製品使用物質 [Substances in Products in the Nordic Countries : SPIN]）には、入手可能なデータも記載された消費財もない。

4.1.1.2 職業暴露

CBS を用いた工業活動により、職業暴露の可能性が示される。暴露範囲は、特定の作業および使用時のリスク軽減手段により左右される。西欧および米国では、CBS の職業暴露限界が確立されていない (Ariel, 2003)。

職業暴露には、次のシナリオが関連しているとみなされる。

シナリオ 1 : CBS の生産 (4.1.1.2.1)

シナリオ 2 : ゴム工業における加硫促進剤としての CBS の使用 (例えば、ゴム製品、タイヤ) (4.1.1.2.2)

加硫（硬化）工程の間、CBS はそれ以外の加硫剤と同様に 95%以上反応している。未硬化化合物における CBS の最高濃度が 3.5%（工業用ゴム）であることを考慮すると、最終製品に保持され得る CBS の量は 0.2%に限定される (BLIC, 2004)。結果的に生じた CBS は低濃度であることから、ゴム製品加工の間、CBS にかなり暴露することは予測されない。したがって、本報告書ではゴムの加工処理（例えば、切断、溶融）については考慮しない。

吸入暴露の評価は主に測定された暴露量に基づいており、暴露量から、可能であれば、合理的な最悪の場合の代表として 90 パーセンタイル値を導く。

入手可能な場合、暴露評価には 1990 年より後のデータ測定値のみを用いる。シナリオを可能な限りクラスター化して記述の透明化を図る。定量的な暴露データが入手できない場合、モデルによる推定値を採用する。

吸入暴露に加え、各シナリオの皮膚暴露について評価する。皮膚暴露の記述では次の 2 つの条件を使用可能にする。

可能性としての皮膚暴露は、作業服の外側および暴露された皮膚に付着した物質量の推定値であ

る。

実際の皮膚暴露は、実際に皮膚に到達した物質量の推定値である。

既存の物質の枠内では、EU加盟国間の合意により、通常、皮膚暴露を手および前腕の一部に対する暴露として評価する。この場合、両条件（可能性と実際）間の主要な差となるのは、作業服による手および前腕の保護と、より重要なのは、手袋による保護である。今回の暴露評価の枠内では、特定のシナリオについて、手袋が広く受け入れられた保護手段であり、また、手袋が検討中の物質に対する保護に基本的に適していることを示した情報を提示している場合のみ、手袋により達成可能な暴露軽減作用を考慮する。後者の手段として、ドイツ規格協会規格 DIN EN 374 に従った試験を基準として採用する。生産の最終段階に用いる場合、周知のとおり手袋は通常着用しない。その場合、皮膚暴露は、保護具未着用の作業員に関する実際の皮膚暴露として評価する。皮膚暴露に関する定量的な情報は入手できないことが多いため、皮膚暴露の評価には主に化学物質暴露推定評価（EASE）モデルを用いる。

4.1.1.2.1 生産に起因する職業暴露

CBS は、大規模な敷地を持つ化学工業のクローズドシステム内において生産される。製造は、メルカプトベンゾチアゾールナトリウム (NaMBT) とシクロヘキシルアミンとの酸化的カップリング、またはジチオビスベンゾチアゾール (MBTS) と過剰なシクロヘキシルアミンとの反応により行える。結果的に生じた CBS 懸濁液を濾過後、この原材料を水で洗浄する。無塵にして取り扱いを容易にするため、テクニカルグレードの CBS 粉末に少量の灯油または陰イオン界面活性剤を添加し粉塵抑制処理を行う。製品を乾燥、梱包（紙袋または大型の袋）し、荷台で運搬する (Bayer, 1997)。さらに、CBS とポリマーとを配合したマスターバッチ (CBS : 約 50~80%) が、粉末状の CBS と共に市販されている。粉末状の CBS に関する詳細な情報は得られていない。

大規模な化学工業の場合、例えば、充填、洗浄、保守管理、修繕作業、サンプリングの間に封じ込めを解く場合でも、職場における高度な統制基準の実践が想定される。別の現場で吸入暴露することは、技術装置（例えば、特別に設計された充填ステーション、局所排気装置）により通常最小限に抑えられる。

吸入暴露

測定データ

Table 4.1: Total dust and CBS exposure at workplaces during production

Job category / activities	Years of measurement	Number of samples	Measurement data (Total dust) [mg/m ³]	Measurement data (CBS) [mg/m ³]	50 th percentile (Total dust) [mg/m ³]	90 th percentile (Total dust) [mg/m ³]
8-h TWA						
Production	1992 - 1/1996	28 (p)	< 0.1 - 5.5	-	-	1.9
	10/1996	6 (p)	< 0.1- 0.3, 2.7; 7.6	< 0.1, 3.2	-	-
	12/1996	4 (p)	0.1 - 1.0	< 0.1	-	-
Production (milling, blending)	1994 - 1998	23 (p)	0.1 - 4.5	-	0.9	2.0

-: no data available
 p: personal sampling

総粉塵の大気中濃度は重量分析により測定され、CBS 濃度は高圧液体クロマトグラフィーにより検出される (Bayer, 1996)。CBS 濃度に関する分析データは、用いられる方法が標準的な方法ではなく完全な検証がされていないことから、予備的と考えられる。

生産者 2 社が、粉塵（総粉塵）および一部 CBS に対する暴露に関し、信頼性が高い測定結果を示した (Table 4.1 参照)。2 社の測定集団に関する粉塵暴露の 90 パーセント値は約 2 mg/m³ である。1996 年 10 月に実施された測定結果では、CBS の取り扱いおよび充填の間の暴露が比較的高濃度（総粉塵最大 7.6 mg/m³、CBS 最大 3.2 mg/m³）であることを示している。暴露濃度が最も高かった職場で再度測定（1996 年 12 月）したところ、暴露量は確認されず、総粉塵は 2 mg/m³ 未満、CBS は 0.1 mg/m³ 未満となった。

3 番目の企業が示した少数の測定結果は不完全な情報で、提出された総粉塵濃度は 4.4 mg/m³ および 7.1 mg/m³ であった。

Table 4.1 にみられるとおり、1 社のみ総粉塵サンプリング後に CBS 濃度を測定した。測定結果から、1996 年 10 月の CBS 濃度は総粉塵濃度の最大 50%、1996 年 12 月には最大 10% に達することが示される。粉塵中の CBS が比較的高濃度または低濃度に至った状況については、詳細な情報が得られていない。総粉塵の 90 パーセント値 (2 mg/m³) は、CBS 測定結果の最大値 3.2 mg/m³ 未満であることがわかる。結論として、2 社の測定集団由来の 90 パーセント値である 2.0 mg/m³ を、CBS の生産について合理的な最悪の場合の代表として採用すべきである。

3 社中 2 社が、様々な作業を対象に総粉塵に関する有用な測定結果を提出したことから、これらの測定結果を代表として想定する。

CBS の生産工程について製造 3 社により示された情報によれば、作業員計 93 名が雇用されている。作業員は通常個人用保護具 (PPE) (手袋、ゴーグルなど) を使用している。

暴露量に関する要約

CBS の生産に関しては、吸入暴露（粉塵）を評価しなければならない。

生産の間における CBS の 1 日吸入暴露に起因する健康リスクの評価では、 2 mg/m^3 の 8 時間時間加重平均濃度（8h TWA）を、合理的な最悪の場合の代表として採用すべきである。

CBS は毎日加工が行われると想定されることにする。したがって、CBS に対する暴露期間および暴露頻度は、毎日でありその全シフト時間であると想定する。

皮膚暴露

CBS（粉塵抑制型、粉末）を生産する際、ドラミング、サンプリング、洗浄、保守管理、修繕作業のような作業の間に皮膚暴露を生じることが考えられる。

モデル化したデータ

保護具未着用の作業員については、EASE モデルに従い皮膚暴露の可能性について以下のとおり評価する。

入力パラメータ： CBS の非分散的な使用、直接的な取り扱い、間欠的使用

暴露量： $0.1 \sim 1 \text{ mg/cm}^2/\text{日}$

暴露面積が 420 cm^2 （両手掌）であることを考慮すると、本モデルによる暴露量は $42 \sim 420 \text{ mg/人/日}$ となる。

実際の皮膚暴露量の評価では、CBS が主にクローズドシステム内で製造され、また個人用保護具（PPE、ここでは手袋および眼保護具）の使用が大規模な化学工業において高く評価されていることを考慮しなければならない。PPE（この場合は手袋）による保護範囲は、物質の透過性に関しては、推奨される材料の適合性に特に左右される。粉末状の物質を取り扱う場合、一般に手袋の適合性が想定され得る。大まかな推定として、適切な手袋により防護率 90%が達成された場合、皮膚暴露は $4.2 \sim 42 \text{ mg/人/日}$ となる。本上限値を合理的な最悪の場合の代表とみなす。

暴露量に関する要約

生産領域（シナリオ 1）における 1 日皮膚暴露に起因する健康リスクの評価では、暴露量を 42 mg/人/日 とすべきである。本暴露評価は、手袋が粉末に対する保護に適しているという仮説に基づいている。

眼に対する暴露は、眼保護具の使用により概ね回避される。

4.1.1.2.2 調合に起因する職業暴露

CBS はゴム製品製造業において専ら加硫促進剤として用いられ、主に他のスルフェンアミド系促進剤および加硫遅延剤との併用により、最適なバランスがとれた加硫反応を達成する。ドイツのゴム加工企業 16 社から得た情報では、粉塵抑制型の CBS が主に用いられ、粉末状の CBS 使用企業はかなり少量（2,000 kg/年未満）で本物質を適用することが示されている。

CBS の量はタイヤの場合 0.5～1.5%であり、工業用ゴム製品の場合 0.4～3.5%である (BLIC, 2004)。

文献 (Ullmann, 1998、Winnacker-Küchler, 1983) に示された記述によれば、ゴム製造は次の 4 つの主要ステップからなる。

- 1) 配合 (開始材料の運搬および混合)
- 2) 運搬および貯蔵
- 3) 成形 (例えば、押出成形)
- 4) 加硫

各種金型成形技術を適用すれば、成形と加硫が 1 ステップで実施される。第 3 ステップの「成形」(押出成形、カレンダー成形、金型成形) および第 4 ステップの「加硫」は、CBS に対する職業暴露とは関連がないとみなされるため、本評価書では記述しない。

配合

通常 CBS は顧客の倉庫にトラックにより輸送される。秤量のため袋を開封し空にする。次に CBS は混合室に運搬され、数ステップの工程により混合物 (「バッチ」) が生産される (BAYER, 1997)。

化合物の混合に用いられる装置は、開放型ミル混合 (open mill mixing) および密閉型混合 (internal mixing) の 2 つのカテゴリーに分類できる。ゴム工業では、主に密閉型混合が用いられている。

開放型ミル混合 (二本ロール機) の場合、一般に 2 段階の混合工程が用いられる。第 1 ステップではゴムを投入し、配合剤 (例えば、充填剤、エキステンダー油、可塑剤、軟化剤) を添加する。後に、この混合物を再度混合機に投入し、加硫剤および加硫促進剤を添加する。混合は継続的またはバッチ方式で行うことができる。密閉型混合では、本質的に周囲を完全に囲まれた混合室からなるバッチ型の混合機が用いられる。生産規模は 50～500 kg まで変えられる。

運搬

配合後、バッチは成形機に直接投入できると考えられるが、ゴム工業ではバッチを貯蔵してから成形する方が普通である。熱から保護されると、CBS はバッチ中で不活性状態を維持し、最終的な使用前の出荷制限および貯蔵を可能にする。

CBS は蒸気圧が低い (1.5×10^{-8} hPa [20°C]) ことから、第 1 ステップの間の粉塵暴露が主要暴露源であるとみなされる。袋を開封し空にする作業、運搬、秤量、混合、洗浄、修繕作業のような作業には、暴露との関連が認められる。

秤量工程は、一般に自動化された工程である。混合（すなわち、粘性ゴムと添加剤の均質化）が、密室の乾燥混合工程において達成されると、粉塵暴露の可能性は、混合機に充填する時とバッチを放出する間のみ考えられる（BLIC, 2004）。

結果的に生じた混合物（CBS 含有量 3%未満）の運搬および貯蔵（第 2 ステップ）については、関連性が低いと判断される。

手袋および眼保護具が定期的に着用されることはなく、直接の皮膚接触と、手と眼の接触により生じる両眼に対する暴露の両者が起こると想定されることにする。

暴露に関連する作業の期間および頻度に関する詳細な情報はない。しかし、CBS を全シフト時間の間中絶え間なく秤量する施設はなく、CBS は秤量されたすべての化学物質の 10%を示しているにすぎない（BLIC, 2004）。暴露に関連する作業は、限定的な期間であり毎日とはならない場合の実施が想定されることにする。この想定は粉末状の CBS を用いる場合に特に当てはまり、該当する企業は少量（2,000 kg/年未満）で適用している。

吸入暴露

測定データ

CBS 特異的な職業暴露のモニタリングデータは、ザ・グッドイヤー・タイヤ・アンド・ラバー・カンパニー（Goodyear Tire & Rubber Company）の欧州各国におけるタイヤ生産拠点 7カ所から入手可能である。使用済みの CBS は油で被覆されるか、ペレット状にされる（Flexsys, 2004）。48 例中 3 例のみ CBS が検出可能であった。測定結果は 0.02 mg/m^3 未満～ 1.0 mg/m^3 の範囲である（Goodyear, 1996）。

一部の BLIC（欧州ゴム工業会）加盟企業の測定データも、実際の暴露量が 0.5 mg/m^3 未満であることを示した（BLIC, 2004）。

データは大規模なタイヤ生産のみ言及していることから、職業暴露の記述に加え、ゴム工業における総粉塵暴露に関する測定結果を採用する。ゴム工業の職場における測定が、オランダ（Vermeulen et al., 2000）および英国（Dost et al., 2000）で実施された。

オランダのゴム製造業における配合、混合、前処理、エンジニアリング業務（例えば、保守作業）では、大気微粒子暴露の 8h TWA の中央値が $0.85 \sim 1.5 \text{ mg/m}^3$ の範囲にある（1997 年、10 工場）。

英国のゴム製品企業における秤量、混合、ミリング作業では、総粉塵（ゴム加工による粉塵）の中央値が $0.8\sim 4.2\text{ mg/m}^3$ の範囲にある（個人別 8h TWA、 $n = 82$ 、1996～1997 年）。複数の新規タイヤ企業では、秤量、ミリング、混合の間に得られた暴露量の中央値は、 1.6 mg/m^3 である（個人別 8h TWA、 $n = 22$ 、1996～1997 年）。

ドイツ連邦諸州（ラント Länder）のモニタリング当局により示された 1994 年の追加データでは、ゴムタイヤ生産における総粉塵（8h TWA）が 0.6 mg/m^3 未満に位置付けられている。

記述されたすべての研究において、粉塵抑制型の粉末の使用が最も多く認められたと述べられている。

粉末状の物質の使用に関する類推データ

調合工程において、かなり少量の粉末状の物質を取り扱う場合の暴露シナリオでは、類推を考慮する。これに該当する職場が、EASE モデルに基づいたドイツ連邦安全衛生研究所（BAuA）の 1 研究対象とされた（Bredendiek-Kämper, 1999）。少量の粉末状の物質を取り扱う場合、暴露量は 1 mg/m^3 未満（8h TWA）であることが判明した。これは繊維工業の職場において示された結果で、繊維工業の場合、粉末状の物質の添加および混合により印刷用インクを混合する（自動調色機 [colour kitchen]、通常の量は数 kg）。

モデル化したデータ

EASE for Windows 2.0（1997 年 8 月）を使用した。

a) 粉塵抑制型（灯油または陰イオン界面活性剤により被覆）の CBS 使用に関する EASE による推定：

入力パラメータ： $T = 20^\circ\text{C}$ 、暴露の種類：粉塵、粉塵低減法、局所排気装置（LEV）あり
暴露量： $0\sim 1\text{ mg/m}^3$

b) 粉塵抑制型（灯油または陰イオン界面活性剤により被覆）の CBS 使用に関する EASE による推定：

入力パラメータ： $T = 20^\circ\text{C}$ 、暴露の種類：粉塵、粉塵低減法、LEV なし
暴露量： $0\sim 5\text{ mg/m}^3$

CBS が全シフト時間の間中絶え間なく秤量されることはなく、CBS は秤量されたすべての化学物質の 10%を示しているにすぎないと考慮することとする（BLIC, 2004）。したがって、1 日当たりの時間を 1 時間と想定する。これにより暴露量は $0.13\sim 0.63\text{ mg/m}^3$ に低下する。

粉末状の CBS の使用は関連性が低い、これも評価する。EASE による推定は次のとおりとする。

c) 職場において粉末状の CBS を使用し、LEV がある場合の EASE による推定：

入力パラメータ： T = 20°C、暴露の種類：粉塵、乾燥下での取り扱い、LEV あり
 暴露量： 2～5 mg/m³

d) 職場において粉末状の CBS を使用し、LEV がない場合の EASE による推定：

入力パラメータ： T = 20°C、暴露の種類：粉塵、乾燥下での取り扱い、LEV なし
 暴露量： 5～50 mg/m³

1 日当たりの時間を 1 時間とみなすと、暴露量は 0.63～6.3 mg/m³ に低下する。

暴露量に関する要約

企業 1 社のタイヤ生産拠点により示された CBS の測定結果は、1 mg/m³ 未満である。

業界の情報によれば、CBS は主に粉塵抑制型にして用いられ、少量のみ粉末として用いられる。CBS の粉塵吸入は主に秤量、添加、充填の時点で生じる。暴露と関連性があるこうした職務は 1 時間/日実施されると想定され、粉塵抑制型の CBS の場合、暴露量は 0.6 mg/m³ (EASE による推定、8h TWA) となる。

CBS の粉末を適用する場合、暴露量は最大 6.3 mg/m³ (EASE による推定) になると考えられる。この推定は、多量の粉塵を生じる材料が LEV のない職場において取り扱われる場合には妥当であると思われる。0.1 t/シフト時間未満の少量を取り扱う時点では、EASE による検証研究の枠内において、EASE モデルは暴露量を過大評価していることが認められた。市販の粉末状の CBS は少量 (2,000 kg/年未満) であることから、少量の粉末状の CBS を 1 日当たりの規模で適用する可能性が高い。上記の研究 (Bredendiek-Kämper, 1999) によれば、こうした状況の場合、1 日当たりの暴露量は、LEV の設置とは無関係に 1 mg/m³ 未満 (8h TWA) になると考えられる。

皮膚暴露

業界の記述では、ゴム工業に属す作業員は通常手袋を着用する。しかし、オランダのゴム工業における微粒子暴露に関する 1 包括的研究では、手袋を着用する作業員数は限定的にすぎず、配合、混合、前処理、エンジニアリング業務の領域では 16～73%の作業員の手袋使用が示されている (Vermeulen, 2000)。

類推データ

酸化亜鉛（きわめて粉塵を生じる粉末形状ではない状態）の配合（混合）に起因する皮膚暴露について、オランダでは RISKOFDERM プロジェクトにおいて複数のゴム企業の測定が行われた（RISKOFDERM, 2003）。50～500 kg の量の酸化亜鉛を、2～11 分で袋からホッパーに手作業で追加した。両手に対する暴露について、様々な施設 3 カ所のそれぞれ作業員 4 名を対象に、表面積 820 cm² の手洗い法を用いて測定した。手袋を使用した作業員はいなかった。酸化亜鉛の測定値の範囲は 21～211 mg で、90 パーセントイル値は約 100 mg であった（RISKOFDERM, 2003, Marquart, 2006）。CBS の混合は 1 日作業員 1 名につき 2 バッチについて行うことを想定すると、皮膚暴露は 200 mg/人/日である。オランダにおけるゴム製品生産の間、皮膚暴露の測定は、皮膚パッドサンプラー（dermal pad sampler）を用いたシクロヘキサン可溶物（CSM）の個人別サンプリングにより実施した（Vermeulen, 2000）。皮膚パッドサンプラーは片手首の下方部分に装着させた。パッド上の CSM は、国立労働安全衛生研究所（NIOSH）の方法により測定した（NIOSH, 1977）。配合／混合（秤量、袋を空にする作業、密閉型ミル、開放型ミル）および前処理（バッフィングの修理）における暴露の中央値は 0.02～0.07 mg/cm²（8h TWA, n = 172）の範囲、またエンジニアリング業務（例えば、保守管理、台上の調整, n = 55）については 0.18 mg/cm²（8h TWA）である。エンジニアリング業務の作業員の皮膚暴露濃度が高いのは、手袋なしで機械装置に潤滑油を差す作業、分解作業、旋盤の操作により生じることが述べられている。配合、混合、前処理における測定の間、手袋が用いられたかは不明である。最高値である 0.18 mg/cm² および暴露された皮膚面積 820 cm² を用いると、148 mg/人/日という値が得られる。

暴露量に関する要約

ゴム工業において、1 日当たりの皮膚暴露（シナリオ 2）に関する健康リスクの評価について、一連の両類推データを考慮すると、暴露量 200 mg/人/日を採用すべきである。この暴露評価は、適切な手袋が定期的に着用されていないという仮説に基づいている（Vermeulen, 2000）。

眼保護具が定期的に用いられることは前提にできない。そのリスクを評価する場合、手と眼の接触、ならびに眼との接触の可能性を考慮すべきである。

4.1.1.2.3 要約

入手可能な情報に基づくと、今回の暴露評価では、生産の間における CBS の取り扱いおよびゴム製造工業における加硫促進剤としての CBS の使用が、主要な職業暴露源であることを示している。

職業暴露には、次の 2 つのシナリオがある。

シナリオ 1： CBS の生産（4.1.1.2.1）

シナリオ 2： ゴム工業における加硫促進剤としての CBS の使用（4.1.1.2.2）

加硫（硬化）工程の間、CBS はそれ以外の加硫剤と同様に 95%以上反応している。未硬化化合物

における CBS の最高濃度が 3.5%（工業用ゴム）であることを考慮すると、最終製品に保持され得る CBS の量は 0.2%に限定される (BLIC, 2004)。結果的に生じた CBS は低濃度であることから、ゴム製品加工の間、CBS にかなり暴露することは予測されない。したがって、本報告書ではゴムの加工処理（例えば、切断、溶融）については考慮しない（第 4.1.1.2.2 項参照）。

硬化工程の間、添加剤の大部分が化学反応しているため、完成品にはもはや存在しない。

関連する吸入暴露量および皮膚暴露量を、それぞれ Table 4.2 および Table 4.3 に示す。

大規模な化学工業の場合、CBS の生産およびさらなる加工を主にクローズドシステムにおいて実施することが想定される。特定の作業（例えば充填）（シナリオ 1）のために本システムを開く場合に、暴露が生じる。

皮膚暴露に関しては、固形物質を取り扱う場合、一般に手袋の適合性が前提となり得る。適切な手袋を用いても個別の皮膚接触が生じ得ると想定した EASE モデルを用いて、生産の間の皮膚暴露を評価する際、手袋の適合性が考慮される（シナリオ 1）。

ゴム加工業の場合、取り扱われるのは主に粉塵抑制型の CBS であり、粉末状の CBS は少ない。主要暴露源となるのは、袋を空にする段階、秤量、充填の間である（シナリオ 2）。本評価書では、CBS は秤量されたすべての化学物質の 10%を示しているにすぎず、秤量工程は一般に自動化された工程であると想定することとする。これらのシナリオについて、保護具未着用の作業員を対象に皮膚暴露の評価が行われている (Vermeulen, 2000)。

Table 4.2: Conclusions of the inhalation exposure assessment

Inhalation exposure (RWC)								
Scenario number, area of production and use	Form of exposure	Activity	Duration [h/day]	Frequency [days/year]	Shift average concentration [mg/m ³]	Method	Short-term concentration [mg/m ³]	Method
Production								
1. Production of CBS	dust	charging, drumming, cleaning, repair, maintenance	shift length (assumed)	daily	2	workplace measurements (total dust)	-	-
Uses								
2. Use as a vulcanisation accelerator in the rubber industry	dust	dosing, weighing, transfer, filling	1h / day	daily	0.6 ¹⁾ 1 ²⁾	EASE (low dust technique) analogous data, powdery substance	-	-

1): Use of high amounts of dust suppressed CBS

2): Compared to use of dust suppressed CBS, minor relevant

Table 4.3: Conclusions of the dermal exposure assessment

Dermal exposure (RWC)								
Scenario number, area of production and use	Form of exposure	Activity	Frequency [days/year]	Contact level ⁽¹⁾	Level of exposure [mg/cm ² /day]	Exposed area [cm ²]	Shift average [mg/person/day]	Method (use of gloves)
Production								
1. Production	dust	charging, drumming, cleaning, repair, maintenance	daily	incidental	0 - 0.1	420	42	EASE (90 % protection by suitable gloves)
Uses								
2. Use as a vulcanisation accelerator in the rubber industry	dust	dosing, weighing, transfer, filling	daily	-	-	820	200	analogous data (without gloves)

1): Contact level according to the EASE model

4.1.1.2.4 職業暴露に関する要約

[表の例示 (訳注：データは挿入されていない)]

Table 4.4: Conclusions of the occupational exposure assessment

Scenario	Activity ¹	Frequency Days/year	Duration Hours/day	Inhalation				Dermal			
				Reasonable worst case		Typical concentration		Reasonable worst case		Typical concentration	
				Unit	Method ²						
Production											
Subscenario 1	Full shift				Measured						
	Short term										
Subscenario 2											
Subscenario 3											
Subscenario 4											
Subscenario 5											
Formulation											
Subscenario 1											
Uses											
Subscenario 1											
Subscenario 2											
Subscenario 3											

1: Full shift, short term, etc.
 2: Measured, EASE, Expert judgment, Calculated, etc.

4.1.1.3 消費者暴露

市販のほぼすべてのゴム化合物は、広範な製品に CBS としてゴム加硫促進剤を含有しているが、含有するゴム製品とゴム加硫促進剤の種類を知るのは困難である。したがって、消費財における CBS の使用を完全に無視することはできない。ただし、SPIN や北欧のデータベースなど関連するデータベースに基づくと、直接的な消費者暴露は発生していないように思われる。さらに、Current Contents および Toxline のグーグル検索に基づくと、手袋、ゴム、玩具、家庭用品の使用を通じた CBS に対する暴露の指摘はないことが認められた。したがって、消費者暴露は最小限に留まると考えられ、さらに明らかにする必要はない。

4.1.1.3.1 消費者暴露に関する要約

結論として、消費者暴露は無視できるとみなされる。

4.1.1.4 ヒト環境暴露

生産拠点 A（大気排出）と B（排水）とを合わせた条件で CBS に暴露した例で、現実における最悪の場合の暴露シナリオが得られた。CBS に対する地域的な暴露は無視できると予測され得る。

Table 4.5 Indirect local exposure to CBS in the impact area of a CBS production plant.

	Local concentrations at site A	
Intake media	mg/kg bw/d	%
Drinking water	6×10^{-5}	<1
Fish	3.8×10^{-3}	15.3
Leaf crops	0.0113	46.3
Root crops	8.5×10^{-3}	34.8
Meat	4.2×10^{-4}	1.7
Milk	2.5×10^{-4}	1
Air	1.6×10^{-4}	<1
Total intake	0.0245	

工場 A 外部における CBS の大気濃度は $0.66 \mu\text{g}/\text{m}^3$ である。

CBS の安定した分解物のうち、最も関連性が高いものの 1 つがベンゾチアゾール (BT) である。分解物であるメルカプトベンゾチアゾール (MBT) および 2,2'-ジチオ-ビス-ベンゾチアゾール (MBTS) は、BT より毒性が強いと考えられ安定性がない。BT は、環境試料中

の全部で 6 種類の対象分解物のうち、(一部例外はあるが) 一般に最高濃度で測定される。そのため、BT の間接暴露量推定値は、CBS の生産 (および使用) により生じる暴露の大部分を反映している。さらに、CBS の分解物である BT は、その揮発性のため、今回の評価対象である 6 種類の分解物のうち大気排出量が最大になると予測され、その結果、すべての暴露経路が BT に等しく関連性を示す。BT の間接暴露は、付録 C 記載のスクリーニング法を用いて生産拠点 A について算出した。スポーツホール外部における BT の大気濃度は距離 100 m において、推定 $0.023 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった (第 3.1.6.1.3 項参照)。この種の暴露には局所的な性質がある。CBS 生産拠点外部における BT の濃度は、これより 3 桁高い。よって、以下の算出結果は、スポーツホールから大気排出により生じ得るリスクも対象になる。

Table 4.6 Indirect local exposure to BT in the impact area of CBS production plant.

	Local concentrations at site A	
Intake media	mg/kg bw/d	%
Drinking water	$2.6 \cdot 10^{-3}$	67.4
Fish	$1.13 \cdot 10^{-3}$	29
Leaf crops	$5.8 \cdot 10^{-5}$	1.5
Root crops	$8.9 \cdot 10^{-6}$	<1
Meat	$5.6 \cdot 10^{-8}$	<1
Milk	$3.4 \cdot 10^{-7}$	<1
Air	$7.3 \cdot 10^{-5}$	1.9
Total intake	0.004	

算出に用いられた BT の大気濃度は $0.03 \text{ mg}/\text{m}^3$ である。食品中の BT に関するモニタリングデータの一部分が、付録 C に示されている。これらのデータは、BT が食品中に存在することを示す。BT は、芳香成分を探索した研究との関連で主に食品中において測定されたが、こうした研究では BT の実際の発生源について検討されなかった。さらに、主に定性的な検出結果が入手可能である。

Barnes et al. (2003) は、英国の流動食および飲料 236 試料を対象に BT および MBT を探索した。この研究は元来、試料と接触していたと考えられるゴムからの移動の可能性を検討するため設定された。この著者らは両物質の痕跡を見出さなかった。本研究は検出限界がかなり高いため、間接暴露経路で食品および飲料中に BT および MBT が存在することを除外するのに用いることはできない。

定量的なモニタリングデータがない中、Table 4.1 および Table 4.2 の欧州化学物質影響評価システム (EUSES) 推定値を本評価に用いる。

4.1.1.4.1 大気暴露

4.1.1.4.2 食品および水経由の暴露

生産拠点 A（大気排出）と B（排水）とを合わせた条件で CBS に暴露した例で、現実における最悪の場合の暴露シナリオが得られた。CBS に対する地域的な暴露は無視できると予測され得る。

Table 4.7: Indirect local exposure to CBS in the impact area of a CBS production plant.

	Local concentrations at site A	
Intake media	mg/kg bw/d	%
Drinking water	$6 \cdot 10^{-5}$	<1
Fish	$3.8 \cdot 10^{-3}$	15.3
Leaf crops	0.0113	46.3
Root crops	$8.5 \cdot 10^{-3}$	34.8
Meat	$4.2 \cdot 10^{-4}$	1.7
Milk	$2.5 \cdot 10^{-4}$	1
Air	$1.6 \cdot 10^{-4}$	<1
Total intake	0.0245	

CBS の分解物のうち、最も関連性が高いものの 1 つがベンゾチアゾール (BT) である。BT の間接暴露は、第 3 章および付録 C 記載のスクリーニング法を用いて生産拠点 A について算出された。

Table 4.8: Indirect local exposure to BT in the impact area of CBS production plant.

	Local concentrations at site A	
Intake media	mg/kg bw/d	%
Drinking water	$2.6 \cdot 10^{-3}$	67.4
Fish	$1.13 \cdot 10^{-3}$	29
Leaf crops	$5.8 \cdot 10^{-5}$	1.5
Root crops	$8.9 \cdot 10^{-6}$	<1
Meat	$5.6 \cdot 10^{-8}$	<1
Milk	$3.4 \cdot 10^{-7}$	<1
Air	$7.3 \cdot 10^{-5}$	1.9
Total intake	0.004	

食品中の BT に関するモニタリングデータの一部が、付録 C に示されている。これらのデー

タは、BT が食品中に存在することを示す。BT は、芳香成分を探索した研究との関連で主に食品中において測定されたが、こうした研究では BT の実際の発生源について検討されなかった。さらに、主に定性的な検出結果が入手可能である。

Barnes et al. (2003) は、英国の流動食および飲料 236 試料を対象に BT および MBT を探索した。この研究は元来、試料と接触していたと考えられるゴムからの移動の可能性を検討するため設定された。この著者らは両物質の痕跡を見出さなかった。本研究は検出限界がかなり高いため、間接暴露経路で食品および飲料中に BT および MBT が存在することを除外するのに用いることはできない。

定量的なモニタリングデータがない中、Table 4.1 および Table 4.2 の EUSES 推定値を本評価に用いる。

4.1.1.5 複合暴露

4.1.2 影響評価：有害性の特定および用量（濃度）-反応（影響）関係

N-シクロヘキシルベンゾチアゾール-2-スルフェンアミド (CBS) は加水分解され、2-メルカプトベンゾチアゾール (MBT) およびシクロヘキシルアミン (CHA) になる (Hansson and Agrup, 1993)。したがって、その毒性影響評価ではこの 2 つの加水分解物に関する情報も適宜考慮する。指令 67/548/EEC 附属書 I によれば、MBT には R43（皮膚接触により感作を引き起こすおそれがある）の表示、CHA には R21/22（皮膚と接触した場合および飲み込んだ場合に有害）および R34（熱傷を引き起こす）の表示がある。

4.1.2.1 トキシコキネティクス、代謝、および分布

CBS の体内動態および代謝について入手可能なデータは少なく、ラットを対象にしたいくつかの経口投与試験に限られている。CBS は加水分解され、2-メルカプトベンゾチアゾール (MBT) およびシクロヘキシルアミン (CHA) になる (Hansson and Agrup, 1993)。したがって、本章ではこの 2 つの加水分解物に関する毒物動態情報も対象とする。雄 Fischer 344 ラットを対象にした経口投与、皮膚投与、静脈内投与、およびモルモットを対象にした皮膚投与により、MBT のトキシコキネティクスおよび代謝を検討した。

4.1.2.1.1 動物における試験

In vivo 試験

吸入

吸入経路による CBS 投与試験に関する情報は無い。

皮膚

皮膚経路による CBS 投与試験に関する情報は無い。

2-メルカプトベンゾチアゾール (MBT)

皮膚投与された MBT のトキシコキネティクスおよび代謝について、ドイツ化学産業保険組合 (BG Chemie) (2000)、および米国環境保護庁 (EPA) 報告書 (入手不能) に基づいて記述された調査結果により検討した。雄 Hartley モルモットおよび雄 Fischer 344 ラットを対象に、無傷の皮膚を乱切し ^{14}C -2-MBT を塗布後閉塞した (^{14}C -2-MBT 36.1 μg [5.01 μCi] を 96 時間)。ラットでは投与した放射能の 16.1~17.5%が吸収され、一方モルモットでは投与した放射能の 33.4%が吸収された。モルモットの吸収率の方が高かったのは、種差および投与面積の差 (モルモット 5 cm^2 対ラット 2 cm^2) に起因すると考察する。吸収後 MBT は全身に分布した。投与した放射能の 13.1~32.6%が尿により排泄され、放射能の尿中排泄は投与後 3~6 時間で最大となった。投与した放射能の 0.04~1.26%は糞により排泄された。

経口

ラットを対象にした ^{14}C 放射標識 CBS の運命に関する 2 論文は同一の実験に基づくことが明らかになった (Adachi et al., 1989 : 日本語の論文で抄録および表は英語、Fukuoka et al., 1995)。これらの実験では、ラットに ^{14}C -CBS 250 mg/kg の単回経口投与を行った。尿および糞から回収された放射エネルギーは、親化合物の放射標識の位置に左右された。シクロヘキシル部分に放射標識された CBS を投与後、 ^{14}C 放射能は 3 日以内に投与量の 89.6%まで回収された。放射能の範囲は尿中 65.4%、糞中 24.2%であった。胆汁排泄が 5%に達したことから、放射能の 70%以上が消化管から吸収されたと結論付けることができる。CBS のチオベンゾチアゾールの C2 位に ^{14}C 標識した場合、放射能の 92.3%が 3 日以内に回収され、尿中 (46.9%) と糞中 (45.4%) とで同程度の放射エネルギーが認められた。尿中では、CBS 代謝物として 2-メルカプトベンゾチアゾールおよびシクロヘキシルアミンが同定された。その結果から CBS の集中的な代謝が示される。2-メルカプトベンゾチアゾールおよびシクロヘキシルアミンへの加水分解が、消化管において生じると考えられることから、前全身性代謝が一定の役割を果たしている可能性があり、その範囲は、CBS の運命およびその代謝分解物に関する様々な体内動態の運命、さらには、 ^{14}C 放射標識の様々な位置により尿中および糞中の回収率に生じる差の説明に及ぶ。

2-メルカプトベンゾチアゾール (MBT)

経口投与された MBT のトキシコキネティクスおよび代謝は、BG Chemie (2000) により検討された。雄雌 Fischer 344 ラットを対象に単回強制経口投与 (^{14}C -2-MBT 55.5 mg/kg 体重 [0.0497 mCi] および 0.592 mg/kg 体重) ならびに反復強制経口投与 (非標識 MBT 1 日 1 回 0.509 mg/kg 体重 14 日間投与後、 ^{14}C -2-MBT 0.503 mg/kg 体重 [0.0586 mCi]) を実施後、96 時間以内に投与した放射能の約 96% (雄) および 101% (雌) が尿により排泄された。投与した放射能の約 10% (雄) および 5% (雌) は、96 時間以内に糞中に排泄された。放射能のほとんどが投与後最初の 24 時間以内に排泄された。このことは、MBT が消化管から迅速かつほぼ完全に吸収されることを示している。吸収後、放射能の広範な分布が認められた。主要な尿代謝物 2 種類、およびおそらくさらに 2~5 種類の代謝物が識別できると考えられる。その主要な代謝物の 1 つは MBT のチオグルクロニドとして同定されており、もう 1 つの主要な代謝物は同定されていない (最も可能性が高いのは、チオール基が酸化された化合物であるようである)。MBT 単回経口投与後、未変化体の MBT が雌動物 1 匹の尿中に同定できた。一方、反復経口投与後には、投与された動物の尿中に未変化体の MBT は測定できなかった。尿代謝物の同定および定量は実施されていない。

雄 Wistar ラットに ^{35}S -MBT 50 mg を経口投与後、未変化体の MBT、 ^{35}S -MBT 硫酸塩、 ^{35}S -MBT グルクロニド、および非標識のベンゾチアゾールメルカプトツール酸 (Benzothiazolmercaptopuric acid) が同定できた。代謝物の定量は実施されていない。

シクロヘキシルアミン (CHA)

マウスならびに Wistar および DA ラットを対象にした、 ^{14}C -CHA 塩酸塩の混餌投与 (400 mg/kg 体重/日) 後の代謝を検討した。CHA 代謝は、血漿および精巢のヒドロキシル化代謝物の濃度差として示され、幅広い種差が認められた。この情報は抄録から得られており詳細な情報はない (Roberts et al., 1989)。

In vitro 試験

Fukuoka et al. (1995) は、人工胃液を用いた研究において、5 分間のインキュベーション後に最初に投与した CBS が 47%のみ検出できることを示した。人工胃液は塩化ナトリウム、ペプシン、塩酸、水からなっていた。著者らはペプシンが CBS の切断に関与している可能性があると考えられる。

ある加水分解試験では、酸性条件下において CBS の水酸化率を検討した。CBS を 0.1 モル濃度の塩酸に溶解し 35°C に加温した。pH を 1.0 に維持した。156 時間 (6.5 日) の期間中、1 日当たり 9%の CBS、その後 2%の CBS が加水分解され、反応物であるシクロヘキシルア

ミン、メルカプトベンゾチアゾール、メルカプトベンゾチアジルジスルフィドが生じた。医薬品非臨床試験実施基準（GLP）遵守に関する情報は、報告担当加盟国では得られていない（Lanxess 2007）。

4.1.2.1.2 ヒトにおける試験

吸入、経口、皮膚摂取後の CBS のトキシコキネティクスに関するヒトデータはない。

4.1.2.1.3 トキシコキネティクス、代謝、および分布の要約

ラット経口投与後の結果から、CBS は直ちに吸収され、CBS の集中的な代謝を生じることが示される。2-メルカプトベンゾチアゾールおよびシクロヘキシルアミンへの加水分解が *in vitro* において示され、消化管において生じると考えられることから、前全身性代謝が、CBS の運命およびその代謝分解物に関する様々な体内動態の運命に一定の役割を果たしている可能性がある。リスク特性に関しては、経口経路による吸収を 100%とすることが提唱され、一方、皮膚および吸入による吸収は 100%（デフォルト値）であると想定される。

皮膚経路に関するデータは得られていない。したがって、皮膚吸収のデフォルト値を適用すべきである。CBS の物理化学的特性（分子量：264.4 g/mol、オクタノール／水分配係数 [log Pow]：3.47、水溶性：0.32 mg/L）に基づくと、デフォルト値 100%が得られると考えられる。ただし、このデフォルト値は特定の毒性データ（皮膚経路を経由した低毒性）を反映していない。したがって、皮膚のリスク特性を目的とすると、10%の吸収量が想定されることが考えられる（4.1.3.2 参照）。

4.1.2.2 急性毒性

[文章を挿入のこと]

4.1.2.2.1 動物における試験

In vivo 試験

吸入

データは得られていない。

皮膚

ウサギを用いた 1 試験により判定された急性経皮毒性は弱く、皮膚半数致死量（LD₅₀ 値）

は 7940 mg/kg 体重超を示している。ウサギ 3 匹を対象に、CBS の 40%コーン油懸濁液用量 5010 mg/kg (1 匹) または 7940 mg/kg (2 匹) を剃毛した無傷の皮膚に 24 時間直接塗布し、半閉塞性包帯を用いて被覆した。14 日間の観察期間内に死亡はなかった。3~5 日間の臨床徴候には、食欲不振および活動低下が挙げられた。屠殺時点では、動物の内臓は正常であると考えられる (Randall and Bannister 1990)。

経口

CBS の急性経口毒性はきわめて低く、ラットおよびマウスの経口 LD₅₀ 値は 5000 mg/kg 体重超であると報告された。

ラット各 5 匹からなる 4 群に CBS の 25%コーン油懸濁液 3980、5010、6310、7940 mg/kg を投与した試験の結果から、経口 LD₅₀ は 5300 mg/kg である結果が得られた。死亡は用量 5010 mg/kg で 1 匹、6310 mg/kg で 4 匹、7940 mg/kg で 4 匹に生じた。臨床徴候には、食欲不振、活動低下、衰弱の増加、眼脂、軽微な振戦、虚脱、死亡が挙げられた。死亡動物の剖検では、肺および肝臓の充血ならびに急性胃腸炎が示された。7 日間の観察期間後の屠殺時点では、生存動物の内臓は正常であると思われた (Randall and Bannister 1990)。

経口 LD₅₀ 値は 6850 mg/kg であることが、ラットによる 2 番目の試験において検出された。ラット各 3~5 匹からなる 7 群に、メチルセルロース 1.5%水溶液に溶解した CBS の 20%懸濁液として用量 1400、2100、3200、4700、7000、10 000、16 000 mg/kg を投与した。本試験では、死亡は用量 3200 mg/kg (5 匹中 1 匹が 21 日後)、4700 mg/kg (5 匹中 2 匹がそれぞれ 4 日後、14 日後)、10 000 mg/kg (4 匹中 3 匹が 6 時間以内~19 日)、16 000 mg/kg (3 匹中 3 匹が 14 日以内) において生じた。2100 mg/kg 投与後の臨床徴候は認められなかった。これより高用量における臨床徴候には、初期における運動活性の低下、それに続く運動亢進の時期、呼吸運動の増加、軽度の振戦、中等度の間代性痙攣、頭、四肢、尾の頻回に共調を欠く動作、時に軽度の強直性痙攣、呼吸の漸減、末期昏睡が挙げられた。生存動物の体重は通常第 1 週の間には減少したが、減少した体重は第 3 週の間には回復した。剖検時、動物には肺の出血性水腫または肺うっ血、および脳、肝臓、心臓、腎臓の中等度~重度の実質変性が示された (Kettering Laboratory 1951)。

ラットによる 3 番目の試験では、経口 LD₅₀ は 5000 mg/kg 体重超であることが述べられた。「N-シクロヘキシル-2-ベンゾチアジルスルフェンアミド市販グレード」をコーン油に懸濁し、それぞれ雄 10 匹および雌 10 匹からなる 3 群に経口投与した (用量 1000、2500、5000 mg/kg)。1000 mg/kg 体重投与後の臨床徴候は認められず、死亡は 5000 mg/kg において生じた (雄 2 匹および雌 3 匹が 3 日以内)。2500 mg/kg 体重および 5000 mg/kg 体重における臨床徴候には、不規則呼吸、呼吸困難、過敏症、運動失調が挙げられ、生存動物では 5 日以内に可逆性が認められた。剖検時、顕著な変化はいずれの群にも認められなかった (住友化

学 1977)。

マウスの経口 LD₅₀ は、8000 mg/kg 体重超であると検出された。雄マウス 24 匹に「ソクシノール」と呼ばれる物質を 5%アラビアゴム水溶液の懸濁液として 4000 mg/kg 体重または 8000 mg/kg 体重経口投与した。死亡および全身状態の変化とも認められなかった (国立医薬品食品衛生研究所 [日本] 1995)。

In vitro 試験

データは得られていない。

4.1.2.2.2 ヒトにおける試験

データは得られていない。

4.1.2.2.3 急性毒性の要約

動物における CBS の急性毒性は経口および皮膚投与後きわめて弱く、LD₅₀ 値 5000 mg/kg 体重超が得られた。吸入毒性データおよびヒトデータは得られていない。

4.1.2.3 刺激性

4.1.2.3.1 皮膚

動物における試験

微細に粉碎した CBS 0.5 g を生理食塩液で湿らせ、ウサギ 6 匹 (雄 3 匹、雌 3 匹) を対象にそれぞれの剃毛した無傷皮膚および擦過皮膚に 24 時間塗布し、半閉塞性包帯により被覆した。各ウサギの塗布部位は 4 カ所とした (無傷皮膚 2 カ所、擦過皮膚 2 カ所)。塗布から 24 時間後、3 匹の無傷の塗布部位 4 カ所に紅斑グレード 1.0 が認められ、これらの部位は観察時間 72 時間後に回復した (Monsanto Comp. 1982)。

ヒトにおける試験

「Santocure」(CBS : 純度約 96~98%) と呼ばれる製品を、ヒトパッチテストにより検査した。皮膚塗布から 24 時間後または 48 時間後に皮膚刺激性は認められなかった。ボランティア 200 名を対象に「Santocure (そのままの濃度)」のパッチテストを行い、媒体として蒸

留水を用いた。パッチテストのパッチ除去から 24 時間後、いずれのボランティアも刺激性を示さなかった（パッチ除去から 24 時間後および 48 時間後に被験部位を観察、Monsanto Company 1950）。51 名を対象にした反復傷害パッチテストにおいて、ワセリンで 70%の N-シクロヘキシル-2-ベンゾチアゾールスルフェンアミドを調製して用いたところ、本物質により 51 名中 8 名に刺激性が生じた。刺激性（および感作性）の症状の評価基準には紅斑が挙げられている。紅斑に加え、紅斑以外の皮膚反応（例えば、ひび割れ、乾燥、亀裂、光沢、掻痒など）について検討した。刺激性反応を評価する際、交絡因子も検討した。その対象は、評価手順実施と同時点の接着剤、洗浄溶剤、外傷、皮膚炎とした（Monsanto Company 1982）。これらの被験者のうち 5 名に極小の紅斑が散発的に認められたが、重大性があるとはみなされなかった。

4.1.2.3.2 眼

動物における試験

ウサギ 6 匹（雄 3 匹、雌 3 匹）を対象に、微細に粉碎した CBS 100 mg をそれぞれの結膜嚢に滴下した。観察時間 24 時間の時点で、軽微な結膜刺激性が検出された（詳細なグレード付けは示されていない）。この刺激性は観察時間 48 時間の時点で解消した（Monsanto Comp. 1973）。

ヒトにおける試験

データは得られていない。

4.1.2.3.3 気道

Sprague-Dawley CD ラットを対象にした 28 日間吸入毒性試験において、ラットに CBS 大気濃度 0.0043、0.0144、0.048 mg/L を 6 時間/日、5 日/週で連続 4 週間全身暴露させたところ、軽度の鼻刺激性の徴候が時に認められた（Monsanto, 1981a）。ラットが時に示した鼻刺激性は、発生率および重症度の観点から濃度と関連性があると思われた（詳細なデータなし）。鼻刺激性の徴候は暴露時間 6 時間後に直ちに認められたが、翌朝までに消失し、組織病理学的影響との相関は認められなかった（4.1.2.6.1 参照）。この状態は通常暴露終了時点において認められたが、その翌朝には認められなかった（4.1.2.6.1 参照）。CBS が眼刺激性試験ではウサギの眼に軽微な刺激を示したことを踏まえると、CBS が吸入後の気道粘膜に軽微な刺激をもたらすことも妥当であると考えられる。

4.1.2.3.4 刺激性の要約

CBS の市販品について媒体としてワセリンを用いた場合、ヒトパッチテストでは皮膚刺激性の例がほとんど示されなかった。動物における試験では、CBS によりウサギの皮膚および眼（結膜）に軽微な刺激性が生じた。Sprague-Dawley CD ラット数匹を対象にした 28 日間吸入毒性試験において、CBS 大気濃度最大 0.048 mg/L を 5 日/週暴露させたところ、時に暴露時間 6 時間後直ちに軽度の鼻刺激性の徴候が認められた。動物の症状は 24 時間以内に回復し、これらの所見と組織病理学的影響との相関は認められなかった。CBS がウサギの眼に軽微な刺激を示したことを踏まえると、CBS が吸入後の気道粘膜に軽微な刺激をもたらすことも妥当であると考えられる。ただし、これらのデータを用いて、分類および表示との関連から CBS に急性呼吸器刺激性をもたらす可能性があるとは結論付けることはできない。

4.1.2.4 腐食性

CBS は腐食性物質ではない。

4.1.2.5 感作性

4.1.2.5.1 動物における試験

皮膚

In vivo 試験

モルモットを対象にした、「Santocure デュプレックス工程品 (Duplex Process) (S-Duplex)」(CBS 含有量に関するデータなし) では、ビューラー試験において遅延型過敏症が示されなかった。本試験では、モルモットによる用量設定試験の結果に基づき、また試験依頼者との考察において、刺激を生じない最大の選択用量は 25%とされた。モルモット 20 匹（雄 10 匹、雌 10 匹）を対象に、濃度 25%の S-Duplex を 1 回 6 時間計 3 回傷害皮膚に塗布した。モルモット 10 匹からなる追加の 1 群には、1-クロロ-2,4-ジニトロベンゼン (DNCB、陽性対照) により処置した。媒体が感作性に及ぼす影響を評価するため、誘導期間中モルモット 4 匹を 80%エタノールにより処置した。誘導期間最終日から 14 日後、すべての動物を対象に無感作であった部位の負荷試験を行った。DNCB による処置動物には陽性反応が導かれたが、誘導期間に媒体処置後濃度 25%の被験物質を負荷した動物には反応が認められず、濃度 25%の被験物質により処置した実験群では陽性反応が認められなかった (Pharmacon Research International 1982)。

In vitro 試験

データは得られていない。

気道

データは得られていない。

4.1.2.5.2 ヒトにおける試験

皮膚

In vivo 試験

51名を対象にした反復傷害パッチテストにおいて、ワセリンで70%のN-シクロヘキシル-2-ベンゾチアゾールスルフェンアミドを調製して用いたところ、本物質は51名中5名において感作物質として作用した (Monsanto Company 1982)。

CBS は、ゴム添加剤に対するアレルギーの原因物質であることが頻回に報告されている。スペインでは、ゴム添加剤（主に加硫剤および酸化防止剤）は接触皮膚炎の原因であることが多くなっている。10年間に認められた患者7000名のうち、686名がゴム添加剤に対し1つまたは複数の陽性反応を有していた。この患者686名には、ゴムの個別化学物質18種類をワセリンで濃度1%にし、別々にパッチテストも行った。パッチテストでは48時間でパッチを除去し、塗布から48時間後および96時間後に評価を実施した。CBSによる検査の場合、患者686名中34名（4.9%）が陽性反応を示した (Conde-Salazar et al. 1993)。

ポーランドでは、1989年1月～1994年3月に検討された職業性皮膚炎疑い例1697名中334名について、職業性アレルギー性接触皮膚炎と診断された。この研究には、ゴム製品に感受性がある患者46名が含まれていた。これらの患者46名はフィンチャンバーを用いてパッチテストが行われ、塗布期間は2日とされた。結果は塗布後第2日および第3日に示された。CBSによる検査の場合、女性19名中4名、男性27名中7名が陽性反応を示した (Kiec-Swierczynska 1995)。ゴム添加剤の感受性に関するもう1つの試験では、CBSが患者1538名の2.3%における接触皮膚炎の原因であることを示した。皮膚科臨床部門の患者1538名をワセリンで1%にしたCBSにより検査したところ、2.3%が陽性反応を示した (Rudzki et al. 1976)。

デンマークでは、チウラム感受性の原因物質に関する研究から、CBSは患者15名中1名の接触皮膚炎を引き起こすことが示された。チウラム感受性の患者22名中15名がワセリンで1%にしたCBSによる検査を受け、フィンチャンバーを用い2日間閉塞した。読み取りが

第 2、3、7 日に実施され、CBS による検査の場合、患者 15 名中 1 名の陽性が示された (Knudsen et al. 1993)。

インドでは、靴皮膚炎の原因物質に関する研究から、CBS は患者 47 名中 2 名の接触皮膚炎を引き起こすことが示された。足皮膚炎患者 105 名を対象に、靴に関する各種アレルゲンによるパッチテストを行った。105 名中 47 名が 1 つまたは複数のアレルゲンに陽性反応を示し、CBS による検査の場合、この 47 名中 2 名が陽性反応を示した (Bajaj 1988)。

吸入感作性に関するデータは得られていない。ただし、職業暴露の領域では、吸入感作性に関する例は報告されていない。

In vitro 試験

データは得られていない。

気道

データは得られていない。

4.1.2.5.3 感作性の要約

吸入により生じる感作性に関するデータは得られていない。職業暴露後の呼吸器感作性の例が未だに報告されていないことから、CBS は吸入経路を経由した感作性を誘発しないと想定できる。モルモットでは、CBS による皮膚感作性は生じなかった。対照的に、ヒトの場合、十分な運営が行われたヒトパッチテストによる 1 試験において、接触感作性が明確に示された。疫学研究由来のデータの評価は困難であるが、CBS にはある程度の皮膚感作性があり得ることも示されている。その結果、R43 という既存の分類であることが確認されている。

4.1.2.6 反復投与毒性

実験動物による入手可能な反復投与毒性試験結果を用いて、吸入経路、皮膚経路、経口経路（混餌、強制）の CBS 暴露について検討した。これらの試験は、92/32/EEC 附属書 VIIA に基づく規制 793/93/EEC の要件、および 67/548/EEC 附属書 V の方法について許容されるものであった。

4.1.2.6.1 動物における試験

In vivo 試験

吸入

28日間吸入毒性試験において、Sprague-Dawley CD ラット群 (10匹/性/群) を対象に CBS 大気濃度 0.0043、0.0144、0.048 mg/L (名目値の約 9%を示す分析値) を 6時間/日、5日/週で連続4週間全身暴露させた (Monsanto, 1981a)。生じる CBS 粉塵に相当する空気力学的直径は 7.6 μm で、幾何標準偏差は 2.71 μm であった。CBS 粒子径のこうした分布は、多くのガイドラインにおける吸入試験の推奨事項を上回った。対照群として機能するさらに 2群のラット (10匹/性) は、圧縮した濾過空気のみ暴露させた。投与に関連する早期死亡はなかった。ラットが時に示した鼻刺激性は、本徴候を示した動物の重症度および数の観点から濃度と関連性があると考えられた (詳細なデータなし)。この所見は暴露時間 6時間後に直ちに認められたが、翌朝までに消失した。動物はこの障害から 24時間以内に回復し、こうした所見と組織病理学的影響とは関連しないと考えられることから、CBS 暴露動物に僅かに認められた鼻刺激性は、毒性学的に有害であるとはみなされなかった。

外観、行動、体重、摂餌量、血液学的検査、尿検査、肉眼所見、絶対および相対臓器重量には濃度依存的な影響は認められなかった。臨床生化学的検査値から、0.0144 および 0.048 mg/L に暴露させた雄雌の血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (SGOT) 値は、対照群に比べ、濃度に関連した統計的に有意な高値であることが示された。CBS 暴露の影響とみなされる臓器重量および肉眼所見の変化はみられなかった。0.048 mg/L 暴露ラットのリンパ節類洞マクロファージ内では褐色色素の発生率が僅かに高く、雄 10匹中 2匹、雌 10匹中 4匹に存在したのに対し、対照群では雌 20匹中 3匹であった。濃度 0.048 mg/L 群では、雌 10匹中 5匹の脾臓において、きわめて軽微～軽微なヘモジデリン貯蔵量の増加が認められた。この所見は中濃度 (0.0144 mg/L) および低濃度 (0.0043 mg/L) に暴露させた雄雌ラット、ならびに内部対照の雄 20匹および雌 20匹には認められなかった。CBS に関連するそれ以外の顕微鏡的病変は報告されなかった。0.048 mg/L 暴露雌ラットでは、内部対照群 (10匹中 0匹) に比べヘモジデリン沈着の明確な増加が認められたことから、この所見は CBS に関連する影響とみなした。脾臓におけるヘモジデリン色素沈着は一般に赤血球破壊の亢進の徴候とみなされ、溶血後放出されるヘモグロビンが脾臓に到達したことを示す。多量のヘモジデリン沈着は、遊離鉄の放出およびそれに続くフリーラジカルの産生を通じ、臓器損傷をもたらす得ることが知られている。ヘモジデリン沈着の増加が認められる一方、それ以外の溶血の徴候 (例えば、血液学的検査または臨床生化学的検査に関するパラメータの変化など) はないと判断されることから、脾臓におけるヘモジデリン沈着の単独所見は、毒性学的重大性として最小限であり有害作用を示すものではないとみなされる。したがって、全身的影響に関する無影響濃度 (NOEC) は 0.0144 mg/L、本試験から

得られると考えられる全身的な無毒性濃度 (NOAEC) は 0.048 mg/L とされる。0.0144 mg/L における SGOT 高値については肝臓の顕微鏡的变化が確認されず SGOT 高値は有害作用とみなすべきではないことから、全身的な NOAEC は 0.048 mg/L 未満とはみなさなかつた。

最高濃度 0.048 mg/L に暴露させた少数の動物の両眼には、詳細な顕微鏡的所見が示された。結膜炎の発生率および重症度の軽微な増大は、雄雌それぞれ 10 匹中 2 匹にみられたのに対し、対照群では雄 20 匹中 1 匹であった。影響を受けた動物数が限定的であったことから、この所見は事実上偶発的かつ自発的であるとみなした。鼻甲介、嗅球、肺の顕微鏡検査では多くの組織病理学的所見が示された。CBS 暴露ラットと対照とでその種類、発生率、重症度は識別されなかつた。臨床検査で認められた鼻刺激性の徴候が短期間にすぎなかつたこと、また組織病理学的影響とは相関しないと考えられることに基づくと、毒性学的重要性と本所見とは結びつかなかつた。したがって、ラット気道の局所的影響に関する NOAEC は 0.048 mg/L とされた。全体では、CBS の全身のおよび局所的影響に関する NOAEC は、Sprague-Dawley CD ラットに 6 時間/日、5 日/週暴露させた場合 0.048 mg/L とされた (Monsanto, 1981a)。

2-メルカプトベンゾチアゾール (MBT)

ラットを対象に、MBT (粉塵) 300~400 mg/m³ (大気中) を 2 時間/日で 15 日間吸入させたところ、大多数の動物では、軽微な体重減少および神経系の機能状態の軽微な一過性変化がもたらされた。詳細なデータは得られていない (Varobeva and Mezentserva, 1962)。

皮膚

OECD TG 410 に従った 21 日間経皮毒性試験において、雄雌成熟ニュージーランド白ウサギそれぞれ 5 匹を対象に、無傷皮膚および擦過皮膚に CBS 用量 125、500、2000 mg/kg 体重/日を塗布し 3 週間実施した。生理食塩液を対照として用いた。粉碎した CBS を湿らせた皮膚に塗布し、閉塞性包帯により被覆した。CBS の投与濃度または体表面積当たりの用量を示すデータは入手できなかつた。暴露期間は 6 時間/日、7 日/週をベースとし、連続 21 日間実施した。試験期間中ウサギ 2 匹が死亡した。第 12 日に雄対照ウサギ 1 匹、第 13 日に雄 2000 mg/kg 体重/日処置ウサギ 1 匹の死亡がそれぞれ認められた。死亡はいずれも CBS 投与に起因するものではなかつた。3 番目のウサギは 125 mg/kg 体重/日処置の雄で、右後肢大腿骨骨折のため第 18 日に瀕死状態となり屠殺した。外観、行動、体重、血液学的検査、血液生化学的検査、肉眼所見、絶対および相対臓器重量、組織病理学的検査に用量依存的な影響は認められなかつた。試験期間中、CBS 投与群それぞれのウサギの少数にきわめて軽微~軽微な紅斑が皮膚塗布領域に示されたが、この紅斑は、処置期間終了時点ではいずれの CBS 処置動物にも認められなかつた。僅かな落屑として認められるきわめて軽微~軽微な鱗屑の発生率は、CBS 投与群動物の方が対照群に比べ高かつたが、用量反応関係は認

められなかった。皮膚顕微鏡検査では、表皮の軽微な過角化および表皮肥厚、真皮の炎症性浸潤物の浸潤が認められた。こうした所見は CBS 処置動物と対照動物の双方に認められた。CBS 処置ウサギと対照とでその発生率および重症度は識別されなかった。したがって、反復皮膚暴露後のウサギの全身的影響および局所的影響に関する無毒性量 (NOAEL) は、2000 mg/kg 体重/日とされた (Monsanto, 1981b)。

経口

28 日間 (混餌投与) 毒性試験において、Sprague-Dawley CD ラット群 (5 匹/性/群) を対象に飼料中濃度 0、100、250、500、1000、3000 mg/kg 体重/日の CBS (対応する平均 CBS 摂取量は雄 0、101、249、500、961、3208 mg/kg 体重/日、雌 0、92.5、229、459、910、2769 mg/kg 体重/日) を連続 28 日間投与した。雌 3000 mg/kg 体重/日投与群 3 匹が投与期間中に死亡した。試験第 2 週に 2 匹、試験第 4 週に 1 匹が死亡した。CBS に関連する影響は最高投与量 3000 mg/kg 体重/日において認められ、脱毛、努力性呼吸、肛門生殖器部の黄色がかった汚れ、腹部膨満が挙げられた。それほど頻発しなかった所見であるが、腹部腫瘍および運動活性の低下がみられた。雄雌両ラットにおいて、統計的に有意な体重減少および摂餌量減少が CBS 500 mg/kg 体重/日以上において認められた。本試験は、慢性および生殖毒性試験の用量設定試験としての機能を目的としたことから、血液生化学的検査および血液学的検査に関するパラメータは検討されず、本試験の組織病理学的検査は実施されなかった。本試験から得られると考えられる全身的影響に関する NOAEL は、約 250 mg/kg 体重/日とされ、体重増加の抑制および摂餌量の減少に基づいている。血液生化学的検査、血液学的検査、組織病理学的検査のデータを欠くことから、本 NOAEL の妥当性は低下するが、摂餌量および身体に関するデータは、一般に全身毒性の感受性指標と認識されている (Monsanto, 1980)。

主に OECD TG 407 に従って行われた 28 日間 (強制経口投与) 毒性試験において、Crj:CD (SD) ラット群 (6 匹/性/群) を対象に CBS (純度 98.8%) 用量 0、25、80、250、800 mg/kg 体重/日により連続 28 日間検討した。さらに対照群および高用量群 6 匹/性に 28 日間投与し、屠殺前に 14 日間の無投与回復期間を考慮した。本報告書は日本語で執筆され抄録は英語であったが、血液学的検査、臨床生化学的検査、臓器重量の評価、組織病理学的所見の発生率の結果に関する有意な表を含んでいた。したがって、これらのデータを CBS の反復投与毒性の特徴付けに用いた。試験期間中に死亡は生じなかった。800 mg/kg 体重/日投与後、雌ラットに立毛、被毛の汚れのような全身状態悪化の徴候が認められた。摂餌量および体重増加の抑制が雌 250 mg/kg 体重/日以上投与群、雄 800 mg/kg 体重/日投与群に認められた。血液学的検査では、雄 250 mg/kg 体重/日以上投与群におけるプロトロンビン時間の統計的に有意な短縮、雌 800 mg/kg 体重/日投与群におけるヘマトクリット値、網状赤血球数、血小板数の統計的に有意な減少が示された。臨床生化学的検査では、すべての雄 CBS

投与群および雌 80 mg/kg 体重/日以上投与群におけるアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALAT)、雄 250 mg/kg 体重/日以上投与群における総タンパク質量、雄雌 800 mg/kg 体重/日投与群における塩化物濃度、雌 800 mg/kg 体重/日投与群におけるナトリウム濃度が統計的に有意な低下を示し、さらには雌 800 mg/kg 体重/日投与群におけるカルシウム濃度が上昇した。尿検査では、雄 250 mg/kg 体重/日以上投与群におけるケトン体の増加が示された。雄 800 mg/kg 体重/日群の腎臓の相対重量が統計的に有意に増加し、このことは、雄 800 および 250 mg/kg 体重/日群において明らかにされ、腎臓近位尿細管上皮の硝子滴沈着の増加に関連しているとみなされた。雄の腎臓におけるこの影響には、明確な可逆的傾向が示された。それ以外の変化はすべて 14 日間の回復期間後に完全な可逆性を認めた。

要約すると、CBS に関連する影響は、雄雌とも 250 mg/kg 体重/日以上において示された。雄雌の血液凝固障害の徴候および雄ラットの腎臓における影響がみられた。雄雌両動物とも 80 mg/kg 体重/日では、CBS に関連する毒性影響との関係を認めなかった。したがって、Crj:CD (SD) ラットの全身的影響に関する NOAEL は 80 mg/kg 体重/日、強制経口投与後の局所的影響に関する NOAEL は 800 mg/kg 体重/日とされる (化学物質点検推進委員会 [Chemicals Investigation Promoting Council] , 1997c)。

2-メルカプトベンゾチアゾール (MBT)

米国国家毒性プログラム (NTP) 癌原性試験プログラムの下で、MBT も様々な投与期間による毒性試験、さらにはラットおよびマウスを対象にした癌原性試験において検討されてきた (NTP 1988)。こうした試験は BG Chemie (2000) でも検討された。

亜慢性毒性および慢性毒性を検討した用量設定試験において、雄 5 匹および雌 5 匹からなるラット群 (F344/N ラット、6 週齢) ならびに雄 5 匹および雌 5 匹からなるマウス群 (B6C3F1 マウス、6~8 週齢) を対象に、コーン油に溶解した MBT (純度 96~97%) を 16 日間 (5 日/週) にわたり 12 回強制経口投与した。用いた用量は、ラットでは 0、156、313、625、1250、2500 mg/kg 体重/日、マウスでは 0、188、375、750、1500、3000 mg/kg 体重/日とした。ラットでは MBT に関連する死亡はみられなかった。雄雌各ラット 2500 mg/kg 体重/日投与群では、体重増加の平均値が 8~14%低下した。

マウスでは、3000 mg/kg 体重/日投与群の雄 5 匹中 4 匹、雌 5 匹中 5 匹、また 1500 mg/kg 体重/日投与群の雌 5 匹中 4 匹が試験終了前に死亡した。1500 または 3000 mg/kg 体重/日投与群は第 1 日以降嗜眠になった。最終的な平均体重は MBT による悪影響を受けず、剖検では MBT に関連する所見は認められなかった。

用量選択に向け行われた 2 年間の試験において、F344/N ラット群 (10 匹/性/群) を対象に、コーン油に溶解した MBT (純度 96~97%) 0、188、375、750、1500 mg/kg 体重/日を 5 日/週、連続 13 週間強制経口投与した。また、B6C3F1 マウス群 (10 匹/性) を対象に、MBT 0、94、188、375、750、1500 mg/kg 体重/日を同一のスケジュールで投与した。

MBT に関連するラットの死亡はなかった。動物は用量の増加に伴いより顕著な過敏行動を呈し、強制経口投与に対する抵抗として特徴付けられた。体重増加の遅延が雌 750 mg/kg 体重/日以上投与群、雄 1500 mg/kg 体重/日投与群において報告された。投与ラットでは肝臓重量および肝臓体重比が増加し、最も大きな変化は 750 および 1500 mg/kg 体重/日投与群において生じた。肉眼および顕微鏡により認められた影響は、MBT 投与とは関連付けられなかった。したがって、F344/N ラットを対象にした本重慢性試験では、MBT の全身的影響に関する NOAEL は 375 mg/kg 体重/日とされた。

マウスによる試験では、用量 1500 mg/kg 体重/日投与群の雄 10 匹中 5 匹、雌 10 匹中 7 匹に早期死亡が生じた。2 匹の死亡は強制経口投与方法の誤りに関連していた。MBT の投与は、マウスの体重増加に影響を及ぼさなかった。肝臓重量体重比は媒体対照群より高かった。750 および 1500 mg/kg 体重/日投与群では、間代発作、流涙、流涎が認められた。375 および 750 mg/kg 体重/日投与群では、嗜眠および粗毛が認められた。MBT に関連する肉眼および顕微鏡による病理学的影響は、マウスでは認められなかった。B6C3F1 マウスを対象にした MBT の全身的影響に関する NOAEL は、375 mg/kg 体重/日とされた。ラットおよびマウスの毒性について観察された臨床徴候と、肉眼および顕微鏡による病理学的影響との間には関連性が認められなかった。したがって、これらの重慢性試験から、マウスおよびラットでは MBT の明確な毒性は示されない。

続く癌原性試験では、雄 F344/N ラット 50 匹を対象にコーン油に溶解した MBT 0、375、750 mg/kg 体重/日、雌 F344/N ラット 50 匹を対象に 0、188、375 mg/kg 体重/日をそれぞれ 5 日/週、103 週間強制経口投与した。また、B6C3F1 マウス雄雌各 50 匹を対象に、MBT 0、375、750 mg/kg 体重/日を投与した。

MBT 投与による生存率は、雄投与群ラット（媒体対照：50 匹中 42 匹、低用量：50 匹中 22 匹、高用量：50 匹中 20 匹）および雌高用量投与群マウス（50 匹中 37 匹、50 匹中 39 匹、50 匹中 22 匹）では低下したが、雌投与群ラット（50 匹中 28 匹、50 匹中 31 匹、50 匹中 25 匹）および雄投与群マウス（50 匹中 38 匹、50 匹中 33 匹、50 匹中 30 匹）では低下しなかった。MBT を投与した雄雌ラットでは体重増加に関する影響は認められず、MBT を投与した雄雌マウスでは第 3 週と第 64 週との間に軽度の抑制を生じたが、それ以降回復した。MBT を投与したラットおよびマウスでは、強制経口投与後嗜眠および虚脱が頻回に生じた。これらの試験において認められた MBT の主要な非腫瘍性病変は、雄雌ラットの腎障害、胃炎、胃潰瘍であった。尿細管変性および尿細管再生により特徴付けられる腎障害の重症度は、MBT を投与した雄ラットにおいて上昇した。マウスでは、MBT に関連するとみなされる非腫瘍性病変の増加はなかった。

シクロヘキシルアミン (CHA)

シクロヘキシルアミンについては、複数のラットおよびマウス系統を対象に、複数の試験

において複数の投与量、様々な期間で経口投与試験が行われた。

亜慢性毒性試験において、CFE ラット雄 15 匹および雌 15 匹からなる群を対象に、シクロヘキシルアミン塩酸塩 0、600、2000、6000 ppm を連続 13 週間混餌投与した。この投与量は約 0、41、143、468 mg/kg 体重/日に相当した。本試験では並行飼育法 (paired feeding) による試験が行われた。すなわち、ラット 5 匹/性からなる群に CHA 0 または 6000 ppm を混餌投与し、その 24 時間前の主試験のラットによる摂餌量と同等の給餌量にした。シクロヘキシルアミン塩酸塩 2000 ppm 以上において、有意な体重増加の抑制および摂餌量の減少が認められた。血液学的検査、臨床生化学的検査、尿中排泄の値の変化は、シクロヘキシルアミン塩酸塩の投与とは関連していなかった。6000 ppm 混餌投与群では、精巣の絶対および相対重量が (並行飼育法による同腹児も) 減少し、検討群の精細管萎縮が認められた。精巣における精子形成の減少および精細管萎縮が、2000 ppm 投与群の雄 11 匹中 4 匹にみられたが、これは 600 ppm 投与群にはみられなかった (より詳細については第 4.1.2.9.1 項参照)。2000 ppm 以上において認められた精巣に関する影響を別とすれば、顕微鏡検査により検討されたそれ以外の臓器および組織には、変化が認められなかった。全身的影響に関する NOAEL は、シクロヘキシルアミン塩酸塩 600 ppm の混餌投与を受けた CFE ラットにおいて検出され、これは摂取量約 41 mg/kg 体重/日に相当する量であった (Gaunt et al., 1974)。

長期毒性試験において、Wistar ラット雄 48 匹および雌 48 匹からなる群を対象に、シクロヘキシルアミン塩酸塩 0、600、2000、6000 ppm 含有飼料 (雄約 0、24、82、300 mg/kg 体重/日、雌 0、35、120、440 mg/kg 体重/日に相当) を 104 週間混餌投与した。毒性に関する検討対象パラメータは行動および外観、体重増加および体重、摂餌量および摂水量、血液学的検査・尿検査・腎機能検査に関する限定的なパラメータ、剖検、多数の組織の顕微鏡検査とした。シクロヘキシルアミン塩酸塩投与に起因する影響には、用量依存的な死亡率の低下、体重増加の抑制、最終体重の減少が挙げられた。体重増加率の用量依存的な低下が本試験全体を通じ認められ、2000 および 6000 ppm において顕著であった。対照群との比較では、6000 ppm を投与した雄および雌は、第 101 週において体重がそれぞれ 31% および 41% の低下を示した。2000 ppm 投与群ではこれに対応する低下が 14% および 24% であった一方、最低投与量 (600 ppm) における低下は 7% および 11% であった。2000 ppm 以上では摂餌量が減少した。2000 ppm 以上では雌の甲状腺の相対重量が増加し、雄雌双方に軽度の血液学的影響が認められた。雄 2000 ppm 投与群には、精巣の絶対重量の減少を認めた (相対重量は変化なし)。6000 ppm 投与後には、重度の精巣変性がみられた。同一の投与量において、雄雌両ラットに肺胞の泡沫状マクロファージの発生頻度上昇が認められた。体重増加および体重に関する影響が、本実験全体を通じすべての投与群の雄雌双方に認められた。ただし、最低投与量である 600 ppm 投与群では、精巣損傷その他関連する全身的影響の統計的に有意な発生率の上昇はなかった。したがって、本試験では、雄雌 Wistar ラットを対象にしたシクロヘキシルアミン塩酸塩の全身的影響に関する NOAEL は 600 ppm とされた。この

値は、雄では約 24 mg/kg 体重/日、雌では 35 mg/kg 体重/日に相当する (Gaunt et al., 1976)。

長期試験において、ASH-CS1 マウス雄 48 匹および雌 50 匹からなる群を対象に、シクロヘキシルアミン塩酸塩 0、300、1000、3000 ppm 含有飼料 (雄雌双方において約 0、40、140、400 mg/kg 体重/日に相当) を 80 週間混餌投与した。死亡数、体重増加率、摂餌量、血液学的検査に関しては、シクロヘキシルアミン塩酸塩投与に起因する影響はなかった。シクロヘキシルアミン塩酸塩雄投与群の精巢では、毒性影響の発生が報告されなかった。シクロヘキシルアミン塩酸塩に関連する影響は、雌 3000 ppm 投与群における軽度の肝変化 (肝細胞の空胞化または倍数性) の発生率上昇のみであった。したがって、シクロヘキシルアミン塩酸塩の全身的影響に関する無作用量 (NOEL) は、1000 ppm (約 140 mg/kg 体重/日に相当) とみなされた (Hardy et al., 1976)。

3 つの長期試験において、Swiss マウス (SPF 由来、非近交系) 雄 50 匹および雌 50 匹からなる群を対象に、濃度 0.5%シクロヘキシルアミン硫酸塩 (雄雌双方において約 500 mg/kg 体重/日に相当、マウスの想定体重 20 g および 1 日当たりの平均摂餌量 2 g に基づいて算出) を 18 カ月間または 21 カ月間混餌投与した。本実験全体では、他に複数の化学物質が対象にされた。体重、死亡数、摂餌量を定期的に記録した。雄 5 匹、雌 5 匹の血液学的検査を 12 カ月の時点および試験終了時に実施した。複数の臓器および組織の顕微鏡検査を実施した。泌尿器系に特に注意を向けた。シクロヘキシルアミン硫酸塩投与群の体重は、対照群に比べ有意に少なかった。シクロヘキシルアミン投与群の生存率は対照群に比べ高かった。血液学的検査については、シクロヘキシルアミン硫酸塩投与群と対照群との間に有意差は示されなかった。認められた病理学的所見は、対照群とシクロヘキシルアミン硫酸塩投与群に等しく分布した。シクロヘキシルアミン硫酸塩投与雄マウスの精巢では、毒性影響の発生が報告されなかった。頻回に認められた変化は、白血病、アミロイドネフローゼ、肺の増殖性変化であった。こうした変化は通常の Swiss マウスにみられる。全体では、Swiss マウスを対象に濃度 0.5%シクロヘキシルアミン硫酸塩を長期混餌投与後、全身的な毒性影響に関する徴候は認められなかった (Kroes et al., 1977)。

In vitro 試験

データは得られていない。

4.1.2.6.2 ヒトにおける試験

データは得られていない。

4.1.2.6.3 反復投与毒性の要約

CBS 反復暴露後のヒト毒性データは得られていない。

実験動物による CBS の反復投与毒性データは、3 つの投与経路（吸入、皮膚、経口）による試験から挙げられた。これらの試験は、92/32/EEC 附属書 VIIA に基づく規制 793/93/EEC の要件について許容されるものであった。したがって、こうした入手可能なデータから、吸入による反復投与毒性の NOAEC、皮膚暴露および経口投与による NOAEL を導ける。

CBS 0.048 mg/L の 28 日間反復吸入暴露により、雌ラット脾臓にヘモジデリン沈着の明確な増加が生じたが、それ以外の溶血の徴候（例えば、血液学的検査または臨床生化学的検査に関するパラメータの変化など）はなかった。本濃度では、気道における局所的影響を認めることができなかった。検討対象の CBS 粉塵の空気力学的直径（空気力学的粒子径中央値：MMAD）は 7.6 μm で、幾何標準偏差（GSD）は 2.7 μm であった。CBS 粒子径のこうした分布は、多くのガイドラインにおける吸入試験の推奨事項を上回った。したがって、これらの CBS 粒子の吸入は MMAD 約 4 μm 未満の粒子に比べ減少することから、本試験の信頼性は限定される。Monsanto (1981a) の試験の CBS 粒子径に比べ、より小粒子径の CBS が知られているかについては、情報が得られていない。ニュージーランド白ウサギを対象に 2000 mg/kg 体重/日を 3 週間反復皮膚暴露後、全身のおよび局所的影響は認められなかった。CBS 250 mg/kg 体重/日以上による 28 日間強制経口投与では、雄雌 Crj:CD (SD) ラットの血液凝固障害および雄の腎臓に対する影響もたらされた。CBS 80 mg/kg 体重/日経口投与後の雄雌ラットには、関連する全身的な毒性影響は認められず、また 800 mg/kg 体重/日投与動物では、雄雌双方の消化管の局所的な毒性影響は測定されなかった。

無毒性量または無毒性濃度（NOAEL/NOAEC）：

吸入

CBS 0.048 mg/L の 28 日間反復吸入暴露により、雌ラット 10 匹中 5 匹の脾臓にヘモジデリン沈着の明確な増加が認められた。こうした所見は、より低用量の被験群および内部対照群のいずれにも認められなかった。したがって、この所見は CBS 暴露に関連する影響とみなされた。ヘモジデリン沈着症の増加が認められる一方、それ以外の溶血の徴候（例えば、血液学的検査または臨床生化学的検査に関するパラメータの変化など）はないと判断されることから、脾臓におけるヘモジデリン沈着症の単独所見は、毒性学的重大性がきわめて低く健康上有害作用を示さないとみなされる。よって、検討対象の最高濃度である 0.048 mg/L が全身的影響に関する NOAEC とみなされる。気道に及ぼす局所的影響については、同じ亜急性吸入毒性試験から NOAEC を得ることができた。関連する局所的影響は 0.048 mg/L において認められなかった。

28 日間試験／Sprague-Dawley CD ラット

NOAEC_{全身、局所}： 0.048 mg/L、6 時間/日、5 日/週 (Monsanto, 1981a)

皮膚

用量 125、500、2000 mg/kg 体重/日を用いた亜急性経皮毒性試験では、ニュージーランド白ウサギを対象に 2000 mg/kg 体重/日を 21 日間反復皮膚暴露後、全身のおよび局所の影響は認められなかった。

21 日間試験／ニュージーランド白ウサギ

NOAEL_{全身、局所}： 2000 mg/kg 体重/日 (Monsanto, 1981b)

経口

経口経路の暴露については、2 つの亜急性経口毒性試験（混餌投与試験、強制経口投与試験）が入手可能である。Sprague-Dawley CD ラットを対象にした混餌投与試験から、体重増加の抑制および摂餌量の減少に基づき、NOAEL 約 250 mg/kg 体重/日を得ることができた。ただし、本混餌投与試験では血液生化学的検査および血液学的検査に関するパラメータは検討されず、組織病理学的検査は実施されなかった。強制経口投与試験は主に規制要件（EEC method B.7）に従って実施され、血液学的検査、臨床生化学的検査、臓器重量、組織病理学的所見の発生率に関するデータが提示された。28 日間（強制経口投与）毒性試験において、雄雌両 Crj:CD (SD) ラットの血液凝固障害の徴候が認められた。雄に CBS 250 mg/kg 体重/日以上経口投与後プロトロンビン時間の短縮（統計的有意差あり）が認められ、雌に 800 mg/kg 体重/日投与時には統計的に有意な血小板数減少が認められた。雄雌 Crj:CD (SD) ラットでは、250 mg/kg 体重/日以上において CBS に関連する影響が示された。雄雌双方の血液凝固障害の徴候および雄ラットの腎臓における影響がみられた。雄雌ラットに CBS 80 mg/kg 体重/日反復経口投与後、関連する全身的な毒性影響は認められなかった。様々な NOAEL の毒性学的関連性を考慮すると、本（28 日間）亜急性混餌投与試験は EEC 附属書 V の基準を満たさないことから、NOAEL_{全身}は 80 mg/kg 体重/日が最も関連性が高いように思われた。同じ試験では、800 mg/kg 体重/日反復投与後、雄雌の消化管の局所的な毒性影響（NOAEL_{局所}）は認められなかった。

28 日間（強制経口投与）試験／Crj:CD (SD) ラット

NOAEL_{全身}： 80 mg/kg 体重/日（化学物質点検推進委員会, 1997c）NOAEL_{局所}： 800 mg/kg 体重/日（化学物質点検推進委員会, 1997c）

母動物の NOAEL_{全身}は、より低い 7.1 mg/kg 体重/日（CBS 0.01%混餌投与に相当）であることが、体重増加の抑制に基づいた発生試験の結果から得られた（Ema et al., 1989）。現時点では、本混餌投与試験における体重増加の抑制について、最小毒性量（LOAEL）が 69.6 mg/kg 体重/日（CBS 0.1%混餌投与に相当）という予期しない低値である妥当な説明はない

(4.1.2.9.2 参照)。それ以外の 2 件の強制経口投与による発生毒性試験、および上記報告によるガイドラインに従った (28 日間) 反復強制経口投与毒性試験は、一貫してこれより顕著に高い LOAEL を示した。さらに、Ema et al. (1989) の試験において、体重増加の抑制は用量反応を示さず、比較可能な 2 件の発生試験および上記報告によるガイドラインに従った反復投与毒性試験では、各投与量において体重増加の抑制が認められなかった。したがって、Ema et al. (1989) の試験で母動物の NOAEL がより低かったのは、妊娠ラットの感受性の方が高いことと関連しているのではなく、投与経路またはおそらくラット系統 (Wistar ラット [Kar:Wistar、(株)ケアリー、大阪]) から説明されると考えられる。

要約すると、CBS の全身的影響に関する NOAEL_{全身}である 80 mg/kg 体重/日は、Crj:CD(SD) ラットを対象にした 28 日間 (強制経口投与) 試験から、また、最も高感受性の NOAEC_{全身}である 0.048 mg/L (検討された最高濃度、6 時間/日、5 日/週) は Sprague-Dawley CD ラットを対象にした標準的な 28 日間吸入試験からそれぞれ得られた。

提示されたデータに基づくと、指令 67/548/EEC に示された基準によれば CBS を「有害」と分類する必要はない。吸入、皮膚、経口経路による暴露は、臨界投与量において局所的影響および全身的影響を示さなかった。

このことは、加水分解物である MBT およびシクロヘキシルアミンの反復投与毒性データにより以下のとおり裏付けられる。

各種投与期間の MBT による毒性試験、さらには複数系統のラットおよびマウスの癌原性試験では、体重増加の抑制および顕微鏡により視認可能な腎臓の変化が認められた。長期投与後、生存率の低下が雄雌投与ラット (雌ラットでは用量最大 375 mg/kg 体重/日、雄ラットでは 750 mg/kg 体重/日投与時) に、また、雄の腎障害ならびに雄雌の前胃の潰瘍および炎症がそれぞれ認められた。MBT 最大 375 mg/kg 体重/日を 2 年間投与したマウスにおいて、非腫瘍性病変の増加はみられなかった。

様々な期間の試験において、複数系統のラットおよびマウスを対象にシクロヘキシルアミンを (様々な投与量および暴露量で) 経口投与したところ、シクロヘキシルアミンの毒性的影響に対する感受性が最も高い臓器は精巣であることが示された。関連する毒性影響は、600 ppm (雄約 24 mg/kg 体重/日、雌 35 mg/kg 体重/日) 投与雄雌ラットの 2 年間混餌投与試験では認められなかった。シクロヘキシルアミンは、マウスにおいていくらか毒性が弱いと考えられた。混餌投与量最大 3000 ppm (約 400 mg/kg 体重/日) であっても、80 週間投与マウスの死亡率、体重増加率、摂餌量および摂水量、血液学的検査に関するパラメータに影響はなかった。Swiss マウスを対象に濃度 0.5%シクロヘキシルアミン (約 500 mg/kg 体重/日) を長期混餌投与後、全身的な毒性に関する徴候は認められなかった。

4.1.2.7 変異原性

CBS に関する遺伝毒性データに言及した一部の論文については、CBS に関する遺伝毒性情報がきわめて限定的であることから検討しなかった (Donner et al. 1983、Rannug et al. 1984、You et al. 1982)。

4.1.2.7.1 *In vitro* 試験

十分な運営が行われた遺伝子突然変異試験において、ネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium*) 試験株 TA 98、TA 100、TA 1535、TA 1537、TA 1538、および出芽酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*) 株 D4 を採用し、S9 mix 存在下および非存在下とで CBS は、用量 0.1~500 µg/plate の範囲にしたところ陰性で、毒性影響は最高用量により誘発された (Monsanto Report 1976)。

さらに、細菌を用いたもう 1 つの遺伝子突然変異試験 (日本語で執筆され抄録は英語) では陰性であった。本試験ではネズミチフス菌試験株 TA 98、TA 100、TA 1535、TA 1537、および大腸菌 (*Escherichia coli*) WP2 *uvrA* 株が用いられた。プレインキュベーション法による処置を、用量最大 5000 µg/plate について実施した。毒性影響は菌株特異的な様式で変動し、200 µg/plate 以上の高用量で沈殿が認められた (化学物質点検推進委員会, 1997b)。

L5178Y 細胞を用い十分な運営が行われたマウスリンパ腫試験では、S9 mix 存在下で用量最大 75.0 µg/mL、S9 mix 非存在下で用量最大 30.0 µg/mL において陰性であり、高用量では S9 mix 存在下および非存在下で毒性影響が認められた (Monsanto Report 1979)。コロニーサイズの識別は行われなかった。

ある *in vitro* 染色体異常試験 (日本語で執筆され抄録は英語) では弱陽性であった (化学物質点検推進委員会, 1997c)。本試験は、CHL 細胞を用いて S9 mix 存在下および非存在下で実行された。

S9 mix 非存在下では、用量 10~41 µg/mL の範囲で染色体構造異常の誘発は認められず、強い細胞毒性は誘発されなかったが、より高用量では全体的な細胞毒性をもたらした。各種投与時間および試料採取時間が用いられた (24 時間/24 時間、48 時間/48 時間、6 時間/18 時間)。

S9 mix 存在下では、6 時間投与かつ 18 時間後試料採取の 2 回の実験において、染色体構造異常発生頻度の僅かな上昇が認められた。この場合も、強い細胞毒性は誘発されなかったが、より高用量では全体的な細胞毒性をもたらした。主な結果は以下のとおりであった。

experiment I	41 µg/ml CBS	3.5 % chromosomal aberrations excl. Gaps
experiment I	81 µg/ml CBS	2.0 % chromosomal aberrations excl. Gaps
experiment II	41 µg/ml CBS	1.0 % chromosomal aberrations excl. Gaps
experiment II	81 µg/ml CBS	3.5 % chromosomal aberrations excl. Gaps

陰性対照および溶媒対照すべてのギャップを除く染色体構造異常が0.5～1.0%の範囲であったことから、この結果は、染色体異常誘発の可能性の弱い証拠と解釈される。

2-メルカプトベンゾチアゾール (MBT)

MBT の遺伝毒性は BG Chemie (2000) において検討された。

細菌を用いた多くの遺伝子突然変異試験、および 2 件の哺乳類細胞を用いた遺伝子突然変異試験 (V79 細胞および CHO 細胞における *HPRT* 試験) では、MBT は陰性であった。

NTP 報告書 (1989) によれば、MBT は S9 mix 存在下では、用量 351～451 µg/mL の範囲において CHO 細胞の染色体構造に影響をもたらす、S9 mix 非存在下では、陰性の結果が得られた。

同じ NTP 報告書では、マウスリンパ腫試験において弱陽性の結果が報告された (この場合も S9 mix 存在下のみ)。BG Chemie (2000) によれば、さらに 2 件のマウスリンパ腫試験では弱陽性および陰性の結果がもたらされた。

CHO 細胞における姉妹染色分体交換 (SCE) 試験 (姉妹染色分体交換の誘発) では、陽性限界の所見となった (BG Chemie 2000)。

シクロヘキシルアミン (CHA)

CHA では多くの *in vitro* 遺伝毒性試験が行われ、細菌を用いた遺伝子突然変異試験 (Herbold 1981、Mortelmans et al. 1986)、*in vitro* 染色体異常試験 (Brewen et al. 1971)、哺乳類細胞を用いた遺伝子突然変異試験 (CHO 細胞における *HPRT* 試験、Brusick et al. 1989)、ラット新鮮分離肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験 (Brusick et al. 1989) において陰性であった。

4.1.2.7.2 In vivo 試験

ラットを対象に CBS の胚・胎児死亡が検討された。ただし、試験方法およびデータの提示が不適切であるため、信頼性が高い優性致死突然変異データは得られていない (Aleksandrov 1982)。

詳細不明の被験物質「santocure」用量 2000 mg/kg を雄 (3 日間の間隔) および雌 (発情期第 1 日および第 3 日) の胃に 2 回注入した。視認可能な毒性の徴候は認められなかった。胚・

胎児の総死亡率は上昇した（約 2 倍）が、着床後胚死亡率は上昇しなかった。本試験は陽性対照を置かずに実行された。方法論および結果の記述は不十分である。本試験結果は適切に評価できない。

2-メルカプトベンゾチアゾール (MBT)

BG Chemie (2000) によれば、MBT では多くの *in vivo* 試験が行われ、マウス小核試験（腹腔内投与）、ラット小核試験（腹腔内投与）、ラット優性致死試験（強制経口投与）、ラット肝臓など各種組織における DNA 結合試験（強制経口投与）において陰性の結果をもたらした。

シクロヘキシルアミン (CHA)

CHA に関しては多くの *in vivo* 遺伝毒性試験が行われ、チャイニーズハムスターおよびラットを用いた 2 件の骨髄染色体異常試験 (Brewen et al. 1971、Dick et al. 1974)、チャイニーズハムスター精原細胞を用いた染色体異常試験 (Machemer et al. 1976)、マウス優性致死試験 (Epstein et al. 1972)、ショウジョウバエを用いた試験 (Brusick et al. 1989) において陰性であった。対照的に、ラットの骨髄細胞および精原細胞を用いた染色体異常試験では陽性所見が記述されたが、これらのデータは、変異原性の両エンドポイントになる陰性対照と陽性対照を欠くことから、信頼性が低い (Legator et al. 1969)。一方、Dick et al. (1974) により、Legator の試験と同じ投与レジメンではラット骨髄細胞の染色体異常を誘発しないことが示された。本試験では、陽性対照および陰性対照が得られている。それ以外に、チャイニーズハムスター骨髄細胞を用いた Brewen et al. (1971)、および精原細胞を用いた Machemer et al. (1976) による染色体異常試験は信頼性が高く、いずれも陰性であった。陽性限界の結果がマウススポット試験において得られた (Fahrig 1982)。

4.1.2.7.3 変異原性の要約

CBS は、各種ネズミチフス菌試験株および 1 酵母を採用した遺伝子突然変異試験において陰性であり、マウスリンパ腫試験でも陰性であった。ある *in vitro* 染色体異常試験では、染色体異常誘発の可能性の弱い証拠を示した。唯一の（胚・胎児死亡に関する）*in vivo* 試験では、不十分なデータ報告のため適切な評価を行えない。CBS には、変異原性に関連する証拠がない。このことは、加水分解物である MBT および CHA の遺伝毒性データにより裏付けられる。

CBS を変異原に分類する必要はない。

4.1.2.8 癌原性

CBS の吸入、皮膚、経口投与経路による癌原性試験については、現在の基準に従って得ら

れた実験動物の試験はない。ただし、2系統のマウス（B6C3F1 および B6AKF1）を対象にした2種類の古い長期試験がある（米国国立癌研究所 [NCI] 1968）。提示された両試験の試験手順は一般に受け入れられている科学的基準に従っているが、公表されているガイドラインとはいくつかの点で異なる。本試験には著しい不備があり、実験群の例数、試験対象の投与量が1種類のみであること、全体的な実験デザイン（動物の飼育、飼育室の床敷、環境条件）がこれに該当する。それでも、提示データは、CBS の癌原性の可能性を評価する際に有用であるとみなされる。ラットおよびマウスを対象にした複数の長期経口投与試験も4.1.2.6および4.1.2.9.1に報告されており、より詳細についてはそちらを参照されたい。

4.1.2.8.1 動物における試験

In vivo 試験

吸入

データは得られていない。

皮膚

データは得られていない。

経口

B6C3F1 系統および B6AKF1 系統のマウス 18 匹/性からなる群を対象に、CBS 215 mg/kg 体重/日を 21 日間反復強制経口投与後、CBS 濃度 90 mg/kg 体重/日相当（時間加重平均値は用量 95.3 mg/kg 体重/日に相当）の含有飼料をほぼ 17 カ月間混餌投与した。同数のマウスを無処置対照群とし、また別に媒体対照群を設けた。両系統の CBS 投与群の生存率は対照群と同程度であった（媒体対照群 B6C3F1：雄 18 匹中 14 匹、雌 18 匹中 18 匹、B6AKF1：雄 18 匹中 18 匹、雌 18 匹中 17 匹、CBS 投与群 B6C3F1：雄 18 匹中 14 匹、雌 18 匹中 18 匹、B6AKF1：雄 18 匹中 16 匹、雌 18 匹中 14 匹）。有害作用は報告されなかった。すべての群に腫瘍が認められたが、個別の腫瘍の種類に関する発生率には CBS 投与群と対照群との間で統計的有意差がなかった。腫瘍の総数には、CBS 投与群と対照群とで統計的有意差がなかった（媒体対照群 B6C3F1：雄 4 個/雌 0 個、B6AKF1：雄 1 個/雌 1 個、CBS 投与群 B6C3F1：雄 8 個/雌 6 個、B6AKF1：雄 3 個/雌 3 個）。要約すると、両系統のマウスには発癌作用の証拠が認められなかった（NCI 1968）。

2-メルカプトベンゾチアゾール (MBT)

ある癌原性試験において、F344/N ラットおよび B6C3F1 マウスの雄雌からなる群を対象に、コーン油を媒体にした MBT（純度 96~97%）を 5 日/週で 2 年間強制経口投与した。

ラット

雄 F344/N ラット 50 匹からなる群に 0、375、750 mg/kg 体重/日、雌ラット 50 匹からなる群に 0、188、375 mg/kg 体重/日をそれぞれ投与した。MBT 投与により、雄投与群の生存率が顕著に低下した（媒体対照群：50 匹中 42 匹、低用量群：50 匹中 22 匹、高用量群：50 匹中 20 匹）が、雌投与群では低下しなかった（50 匹中 28 匹、50 匹中 31 匹、50 匹中 25 匹）。MBT 投与群では、体重増加に関する影響は認められなかった。MBT 投与後、雄雌両投与群では嗜眠および虚脱が頻回に生じた。

各種の腫瘍発生率が MBT 投与群において上昇したが、一部の発生率上昇は必ずしも用量依存的ではなかった。例えば、単核細胞白血病および膵腺房細胞腺腫の平均発生率は、雄低用量群のみ有意に上昇した ($P<0.01$)。雄ラットの平均発生率は、それぞれ単核細胞白血病については 50 匹中 7 匹（対照群）、50 匹中 16 匹（低用量群）、50 匹中 3 匹（高用量群）、膵腺房細胞腺腫については 50 匹中 2 匹（対照群）、50 匹中 13 匹（低用量群）、49 匹中 6 匹（高用量群）であった。コーン油による歴史的媒体対照群の範囲では、雄低用量群の白血病の発生率は高用量群を上回ったが、このことは膵腺房細胞腺腫の発生率については認められなかった。しかし、ラットの場合、コーン油の強制経口投与は膵腺房細胞腺腫の発生率を上昇させることが知られている。雄低用量群および高用量群の生存率は、媒体対照群より有意に低かったことも述べられている。本試験終了時には、同程度の数の雄ラットにリスクを認めた（低用量群：22 匹、高用量群：20 匹）ため、生存率が腫瘍に関する用量反応関係に影響を及ぼしたことは疑わしい。用量依存的な傾向により腫瘍発生率が上昇したのは、雌の下垂体腺腫（49 匹中 15 匹、50 匹中 24 匹、50 匹中 25 匹）、雄の包皮腺腫または包皮腺癌（結合結果：50 匹中 1 匹、50 匹中 6 匹、50 匹中 5 匹）、雄の副腎の褐色細胞腫または悪性褐色細胞腫（結合結果：50 匹中 18 匹、50 匹中 27 匹、49 匹中 24 匹）、雌の褐色細胞腫（50 匹中 1 匹、50 匹中 5 匹、50 匹中 6 匹）であった ($P<0.05$)。これらの腫瘍発生率は、高用量群の方が媒体対照群より有意に高いことが認められた ($P\leq 0.05$)。これらの腫瘍発生率はまた、歴史的対照群の値を超えなかった。さらに、こうした反応から、MBT は死亡率の加速に十分な用量において、ラットにある程度の発癌活性を発現させることが示唆された。

要約すると、本 2 年間強制経口投与試験の条件下では、雄 F344/N ラットに MBT に対する発癌活性の証拠がある程度あり、このことは、単核細胞白血病、膵腺房細胞腺腫、副腎褐色細胞腫、包皮腺腫または包皮腺癌（結合結果）の発生率上昇により示された。また、雌 F344/N ラットに発癌活性の証拠がある程度あり、副腎褐色細胞腫および下垂体腺腫の発生率上昇により示された。

マウス

B6C3F1 マウス雄雌各 50 匹からなる群を対象に、MBT 0、375、750 mg/kg 体重/日を 103 週間投与した。MBT の投与により、雌高用量群の生存率が低下した（媒体対照群：50 匹中 35 匹、低用量群：50 匹中 39 匹、高用量群：50 匹中 22 匹）が、雄には認められなかった（50 匹中 38 匹、50 匹中 33 匹、50 匹中 39 匹）。雄マウスでは、軽度の体重増加の抑制（高用量群：6～14%、低用量群：4～8%）が第 3 週と第 64 週との間に生じたが、それ以降回復した。MBT 投与後の雄雌両マウスは、頻回に嗜眠を生じた。

肝細胞腺腫または肝細胞癌（結合結果）の平均発生率が雌低用量群のみ上昇し（50 匹中 4 匹、49 匹中 12 匹、50 匹中 4 匹）（ $P=0.028$ ）、明らかに用量依存的ではなかった。歴史的対照群のデータと比較すると、その発生率は正常範囲内でもあった。肝細胞腫瘍はマウスにおいて遅発性の腫瘍であることから、雌高用量群の生存率低下が肝細胞腫瘍形成能の発現を妨げた可能性がある。内部対照と比較した場合、雄マウスの腫瘍発生率の有意な上昇は認められなかった。

したがって、雄 B6C3F1 マウスを対象に MBT 375 または 750 mg/kg 体重/日を投与した場合、発癌活性の証拠は認められないと結論付けられた。雌 B6C3F1 マウスが示した肝細胞腺腫または肝細胞癌結合結果の発生率上昇は、発癌活性の証拠として曖昧であった。全体では、雄雌ラットおよび雌マウスは、個別の臓器の腫瘍発生率についてほとんど用量依存的な変化を示さなかった。この 2 種は、自発的に生じることが知られている腫瘍型による影響を受け、投与動物の腫瘍発生率は、歴史的対照群のデータの範囲内であった。さらに、MBT の全身的な毒性影響が、雄投与ラットと雌高用量（すなわち最大耐量超）投与マウスの双方に認められた。要約すると、提示された結果を慎重に評価したところ、MBT には、癌原性の可能性の徴候とみなされ得る所見は認められない（NTP 1988）。

シクロヘキシルアミン (CHA)

Wistar ラット雄 48 匹および雌 48 匹からなる群を対象に、シクロヘキシルアミン塩酸塩含有飼料 0、600、2000、6000 ppm（雄約 0、24、82、300 mg/kg 体重/日、雌 0、35、120、440 mg/kg 体重/日に相当）を 104 週間混餌投与した。すべての群の動物に由来するほとんどの組織（膀胱など）について、組織病理学的検査を実施した。認められた腫瘍の総数は 6000 ppm 投与群の方が対照群より少なく、実際には、腫瘍のほとんどが対照群にのみ生じたか、投与群と対照群の発生頻度が同程度であった。投与群の腫瘍発生率が対照群に比べ有意に上昇した例はなかった。6000 ppm 投与群に腫瘍 3 個のみが認められたが、同時対照群の所見には

なかった。その内訳は、雄の皮膚基底細胞癌 1 例および頭蓋骨骨肉腫 1 例、雌の脳神経膠腫 1 例であった。本試験で認められたこれら 3 例の腫瘍は、本試験施設の無処置ラットにはそれほど多くみられなかったが、それ以外の研究者らによる無処置ラットの記述は得られている。様々な腫瘍がシクロヘキシルアミン塩酸塩低用量投与群に同定されたが、類例の所見は対照群および最高用量投与群にはなかった。個別の腫瘍は自発的に発生することが確立されており、シクロヘキシルアミン塩酸塩最高用量投与群に腫瘍がなかったことを考慮すると、こうした腫瘍の発生はシクロヘキシルアミン塩酸塩投与の影響ではなく、ラットの正常な発生率を示しているとみなされる。本試験において得られたデータに基づくと、ラットにシクロヘキシルアミン塩酸塩最大投与量 6000 ppm（雄約 300 mg/kg 体重/日、雌 440 mg/kg 体重/日に相当）を混餌投与した場合、発癌作用を検出できないと考えられることが結論付けられる（Gaunt et al., 1976）。

FDRL（Wistar 由来）ラット群（30 匹/性/群）を対象に、シクロヘキシルアミン塩酸塩用量 0、15、50、100、150 mg/kg 体重/日を 2 年間混餌投与した。対照群および最高用量群では雄雌各ラット 15～20 匹の 20 臓器以上、それ以外の群では雄雌各ラット 10 匹以上の主要 8 臓器について顕微鏡検査を行った。体重増加率の統計的に有意な低下が、雄 100 および 150 mg/kg 体重/日投与群、雌 50 mg/kg 体重/日以上投与群に認められた。こうした影響は、摂餌量の減少に起因した。膀胱の広範な検査では腫瘍が示されず、それ以外に認められた腫瘍発生率は、対照群を含むすべての群で同程度であった（Oser et al., 1976）。

ASH-CS1 マウス雄 48 匹および雌 50 匹からなる群を対象に、シクロヘキシルアミン塩酸塩含有飼料 0、300、1000、3000 ppm（雄雌双方において約 0、40、140、400 mg/kg 体重/日に相当）を 80 週間混餌投与した。すべての投与群由来のマウス組織について、比較的完全な組織病理学的検査が実施された。シクロヘキシルアミン塩酸塩投与群と対照群の腫瘍発生率には、統計的有意差がなかった（Hardy et al., 1976）。

Swiss マウス（SPF 由来、非近交系）雄 50 匹および雌 50 匹からなる群を対象に、濃度 0.5% シクロヘキシルアミン硫酸塩（雄雌双方において約 500 mg/kg 体重/日に相当、マウスの想定体重 20 g および 1 日当たりの平均摂餌量 2 g に基づいて算出）を 18 カ月間または 21 カ月間混餌投与した。シクロヘキシルアミン硫酸塩は、マウスにおいて発癌作用を示さなかった（Kroes et al., 1977）。

その他

B6C3F1 マウス雄雌各 18 匹および B6AKF1 マウス雄雌各 18 匹からなる群を対象に、CBS 0.05

mL 懸濁液 (1000 mg/kg) を項部に単回皮下注射投与し、投与から約 17 カ月後屠殺した (詳細なデータは得られていない)。各系統について同数のマウスを無処置対照群とし、また別に媒体対照群を設けた。両系統の CBS 投与群の生存率は対照群と同程度であった。両系統のマウスについて有害作用は報告されず、腫瘍発生率の統計的に有意な上昇は認められなかった。腫瘍の総数は投与群と対照群とで類似していた (媒体対照群 B6C3F1 : 雄 4 個 / 雌 0 個、B6AKF1 : 雄 1 個 / 雌 1 個、CBS 投与群 B6C3F1 : 雄 3 個 / 雌 1 個、B6AKF1 : 雄 0 個 / 雌 2 個)。要約すると、両系統のマウスには CBS の発癌作用の証拠が得られなかった (NCI 1968)。

In vitro 試験

データは得られていない。

4.1.2.8.2 ヒトにおける試験

データは得られていない。

4.1.2.8.3 癌原性の要約

CBS に関する既存の 2 件のマウス長期試験は、癌原性のガイドラインおよび / または慢性毒性 / 癌原性を結合したガイドライン (EEC method B.32、33) により提唱された、現在の試験手順に従って行われてはいない。しかし、両試験は一般に受け入れられている科学的基準に従って実施されている。その結果から、マウスを対象に CBS 用量 95.3 mg/kg 体重 / 日 (時間加重平均用量) を投与しても、癌原性はないことが示された。さらに、その加水分解物である MBT とシクロヘキシルアミン双方の癌原性は、各種系統のラットおよびマウスを含む多数の長期経口投与試験において検討されてきた。動物におけるこれらの試験結果から、MBT およびシクロヘキシルアミンは、ラットおよびマウスに癌原性がないことを明確に示している。MBT は、マウスおよび雄ラットに用量 750 mg/kg 体重 / 日、雌ラットに用量 350 mg/kg 体重 / 日を投与しても、癌原性を示さない。シクロヘキシルアミンは、それぞれラットに用量最大 440 mg/kg 体重 / 日、マウスに最大 500 mg/kg 体重 / 日投与しても、癌原性を示さない。

危険物質の分類および表示の要件に関する EEC 基準 (EEC 指令 2001/59/EEC、指令 67/548/EEC 附属書 VI) によれば、現在、CBS およびその加水分解物に関し入手可能なデータは、ヒト発癌物質としての評価を正当化するには不十分である。したがって、CBS を発

癌物質として分類および表示する必要はない。

4.1.2.9 生殖毒性

4.1.2.9.1 受胎能力への影響

動物における試験

CBS に関する世代試験、それぞれの受胎能試験は得られていない。スクリーニングレベルにおける生殖毒性の危険有害性の評価について、入手可能な発生毒性試験を補う適切な (90 日間) 反復投与毒性試験データも得られていない。

CBS の混餌投与 (Monsanto, 1980) および吸入暴露 (Monsanto, 1981a) によるラット 28 日間反復投与毒性試験 (4.1.2.6 参照) では、生殖器系に及ぼす影響に関する情報およびデータを活用できなかった。これらの試験の間、生殖器系臓器に関する臓器重量の測定および組織病理学的検査を実施しなかったのがその理由である。同様に、マウスを対象に実施された入手可能な長期試験 (NCI, 1968, 4.1.2.8 参照) も、生殖器に関する情報を示していない。

生殖器の臓器重量および組織病理学的検査に関するデータは、日本語で執筆され抄録は英語の 28 日間反復 (強制) 経口投与毒性試験 (4.1.2.6 参照) から入手可能であった (化学物質点検推進委員会, 1997c)。Crj:CD (SD) ラット群 (6 匹/性) を対象に、CBS (純度 98.8%) 0、25、80、250、800 mg/kg 体重/日を投与した。卵巣の絶対および相対重量、精巣の絶対重量には投与に関連する変化が認められなかった。800 mg/kg 体重/日投与動物の精巣の相対重量は、対照動物より有意に高く ($p < 0.001$)、同時に体重減少を示した。800 mg/kg 体重/日投与から 14 日間の回復期間経過後、回復群の 6 匹中 1 匹に組織病理学的変化がみられた (精細管の中等度のびまん性萎縮、間質細胞の中等度のびまん性過形成、精巣上体精子数の顕著な減少)。投与期間直後に死亡した雄には、そうした影響が認められなかった。雌生殖器に関する組織病理学的検査は示されなかった。組織病理学的所見が回復群にのみ存在し、最高用量群 12 匹中 1 匹のみ影響を受けた理由が明らかにされなかったため、本試験から NOAEL を得ることはできなかった。

全身的な毒性影響 (統計的に有意な体重増加の抑制)、血液凝固障害の徴候、腎臓近位尿細管上皮の硝子滴が LOAEL 250 mg/kg 体重/日において認められたことから、全身毒性に関する NOAEL は 80 mg/kg 体重/日となった。

2-メルカプトベンゾチアゾール (MBT)

MBT に関しては、Sprague Dawley ラットを対象にした 2 世代混餌投与試験が実施された (Springborn Laboratories Inc., 1990)。本試験では、F0 および F1 親世代の雄雌動物 28 匹からなる群を対象に、基礎食の給餌、または MBT (純度 98.2~98.5%) 濃度 2500、8750、15000 ppm 含有飼料の混餌投与を行い、最低 70 日間 (F0 親動物) または 88 日間 (F1 親動物) 後交配させ、屠殺日まで継続した。F1 世代の選択は F0 出生児の離乳時に実施し、各群から無作為に雄 28 匹および雌 28 匹を選択した。

F0 および F1 親動物の明白な毒性、病的状態、または死亡の徴候について 1 日 1 回観察した。雄の体重について、本試験全体を通じ週 1 回測定した。雌の体重については交配確認前までは週 1 回、妊娠中 (妊娠 0、7、14、20 日) および哺育中 (出生後 1、7、14、21 日) は特定の間隔で測定した。摂餌量を体重測定日と同じ日に測定した。出生児の離乳後に F0 および F1 親動物を屠殺し剖検した。予定剖検のため屠殺した際、すべての F0 および F1 親動物から肝臓、腎臓、精巣、卵巣の臓器重量を得た。対照群および高用量 (15000 ppm) 群では、採取したすべての組織 (精巣上部、腎臓、肝臓、卵巣、下垂体、前立腺、精囊腺、精巣、子宮、膣) について顕微鏡検査を実施した。投与群すべての F0 親動物の腎臓、ならびに投与群すべての F1 親動物の腎臓および肝臓についても、顕微鏡検査を実施した。

F0 出生児 (F1 児) および F1 出生児 (F2 児) については、哺育期間全体を通じ 1 日 1 回児の生存率を測定した。哺育 4 日に同腹児を最大 8 匹 (4 匹/性) 選別した。児の詳細な検査を哺育 0、4、7、14、21 日に実施した。児の性別を哺育 0 日に判定し、哺育 4 日および 21 日に検証した。児の個体別体重を哺育 1、4、7、14、21 日に測定した。選別されなかった F1 児は離乳時に屠殺し検査した。F2 児は哺育 21 日に屠殺し剖検した。

すべての F0 および F1 親動物の生存率は 100%であった。MBT 暴露群のいずれにも、投与に関連する臨床徴候は認められなかった。F0 世代 8750 および 15000 ppm 投与群の摂餌量 (g/kg 体重/日) は、投与第 1 週に有意に減少した。それ以降の摂餌量は対照群以上となった。体重増加は用量依存的であり、F0 雄では投与第 1 週に有意に抑制された。F0 雌では、投与第 1 週に中用量および高用量暴露群において、体重増加の抑制が認められた。体重増加の軽微な抑制が雄では約 10 週間維持されたが、雌では維持されなかった。出生児の有意な体重減少が、F1 児中用量および高用量群において哺育 14 日から始まり、摂餌開始と相関していた。同様に、F2 児の体重減少が哺育 14 日から始まったが、すべての用量群で認められた。F0 および F1 両親動物の腎臓には、投与に関連する組織病理学的変化がみられた。中用量および高用量群では、雄雌の近位曲尿細管の内腔および上皮細胞に褐色色素が認めら

れ、雄の発生率が雌より高かった。皮質尿細管の好塩基球増加、および近位曲尿細管上皮細胞の $\alpha 2$ ミクログロブリンの含有が生じ、投与群で発生率がより高かったのはすべての群の雄であった。さらに、中用量および高用量群のF0雄およびF1雄では、腎臓の絶対および相対重量が有意に増加した。8750および15000 ppm群のF1動物の肝臓には、肝細胞肥大からなる顕微鏡的变化が認められた。組織病理学的変化と、雄中用量および高用量群ならびに雌高用量群の肝臓重量の有意な増加とは相関していた。生殖機能に関連するすべてのパラメータ（交配前期間、交尾率、受胎率、妊娠率、妊娠期間など）は、両世代の対照群と投与群とで同程度であった。同腹児数および児の生存率も、F0およびF1世代の対照群とMBT暴露群とで同程度であった。

要約すると、本試験から生殖の可能性および能力に有害な作用は、最大15000 ppm（同濃度を含む）（ラットの平均体重250 g、1日当たりの平均摂餌量20 gという想定により、摂餌量約1200 mg/kg体重/日に一致）の混餌投与については示せなかった。出生児の体重減少が摂餌開始と相関していたため、嗜好性の問題との関連が考えられた。一方、長期混餌投与では、肝臓系および腎臓系の毒性影響がさらに低用量の8750 ppm（700 mg/kg体重/日に一致）において誘発されたことが示された。したがって、本試験からMBTは、全身毒性を生じる投与量でも固有の生殖毒性を示さない。

MBTはまた、NTPによる毒性および発癌に関する試験の一部であった試験（第4.1.2.8項参照）実施の間、ラットおよびマウスを対象にした13週間の反復投与により検討されている。本反復投与毒性試験の間、F344/Nラット10匹/性からなる群を対象に、コーン油に溶解したMBT（純度96~97%）0、188、375、750、1500 mg/kg体重を5日/週強制経口投与した。また、B6C3F1マウス10匹/性からなる群を対象に、MBT 0、94、188、375、750、1500 mg/kg体重を同一のスケジュールで投与した（NTP TR 332/米国国立衛生研究所 [NIH] 公表番号88-2588, 1988）。動物を1日2回確認した。動物の個別体重を週1回記録した。13週間の試験終了時に生存動物を屠殺した。すべての群の動物について剖検を実施した。すべての群のすべての動物について、1対の組織または臓器（例えば、乳腺、卵巣、子宮、精巣、前立腺など）の組織病理学的検査を実施した。ラットの検討では、MBTに関連する死亡はなかった。体重増加は用量の増加により抑制され、媒体対照群との比較では最大-15%の変化を示した。投与ラットでは肝臓重量および肝臓体重比が増加し、最も大きな変化は上位2つの高用量群（750および1500 mg/kg体重/日）において生じた。肉眼および顕微鏡により認められた影響は、MBT投与とは関連付けられなかった。マウスの試験では、用量1500 mg/kg体重/日を投与した雄10匹中5匹、雌10匹中7匹が試験終了前に死亡した。2匹の死亡は強制経口投与方法に関連していた。MBTの投与は、マウスの体重増加に影響を及ぼさなかった。肝臓重量体重比は媒体対照群より高かった。750および1500 mg/kg投与群では、間代発作、流涙、流涎が認められた。375および750 mg/kg投与群では、嗜眠および粗毛が

認められた。一方、投与から 13 週間後の剖検において、MBT に関連する肉眼および顕微鏡による病理学的影響は、マウスでは認められなかった。したがって、本試験からマウスおよびラットの場合、MBT は全身毒性を生じる投与量でも、生殖器系臓器に有害な固有の毒性を示さない。

シクロヘキシルアミン (CHA)

生殖面および発生面を含む CHA の毒性について検討したデータが、2 件のレビューにおいて要約されている (国際癌研究機関 [IARC], 1980、Bopp et al., 1986)。90 日間反復混餌投与試験の間、試験動物の雄生殖器に影響を及ぼす CHA の濃度範囲は、0.01~1.0%であると認められたことが報告されている。

データが報告担当加盟国では得られていない一方の試験 (Collings and Kirkby, 1974) では、雄ラット 15 匹または 16 匹からなる群を対象に、CHA 塩酸塩濃度 0.01、0.05、0.1、0.2、0.5、1.0%含有飼料を 90 日間混餌投与した。飼料中濃度 0.2%以上の投与群において、有意な体重増加の抑制および摂餌量の減少が認められた。精巣の絶対重量が上位 2 つの高濃度群では減少した一方、相対重量は 0.5%投与群で増加したが 1%投与群では減少した。CHA 塩酸塩 1%投与群 15 匹中 13 匹の両精巣に精細管上皮の変性がみられ、影響を受けた精細管が 95%以上のラットは 8 匹、70%以上は 4 匹、40%以上は 1 匹であった。精巣におけるそれ以外の組織病理学的変化 (すなわち、精子形成の減少、精細管間の浮腫、精細管内腔の残屑、または肥大性の変性) の発生率は、概して対照群と投与群とで同程度であったが、0.5%投与群の 2 匹は水腫変性がより増加する証拠をある程度示した。

もう一方の試験 (Gaunt et al., 1974) では、雄 CFE ラット 15 匹からなる群を対象に、CHA 塩酸塩 0、600、2000、6000 ppm 含有飼料 (雄ラット摂取量約 0、41、143、468 mg/kg 体重/日に一致) を並行飼育法による試験の一部として 13 週間混餌投与した。飼料 2000 および 6000 ppm 投与群では、有意な体重増加の抑制および摂餌量の減少が認められた。精巣の絶対および相対重量が高用量群のみ減少した。最初の精巣の組織病理学的検査では、精子形成の減少および精細管萎縮が 2000 ppm 投与群 11 匹中 4 匹、6000 ppm 投与群 20 匹中 18 匹に示された。一方、1975 年、元のスライドガラスと新たに作製されたスライドガラスについて、病理学者 2 名が別々に再検討し、病変の発生率についてより正確に評価した。病理学者 2 名間の合意は妥当で、この 2 回目の評価では、病変の発生率が飼料中 CHA 塩酸塩 6000 ppm 投与群のみ上昇することが示された。ただし、数カ月間の最高濃度投与群でも受胎能力を維持した。

詳細な試験 (Mason and Thompson, 1977) では、雄 Wistar ラットおよび Sprague-Dawley ラット 25 匹からなる群を対象に、CHA 塩酸塩 600、2000、6000 ppm 含有飼料を 90 日間混餌投与した。入手可能な平均体重および総摂餌量データから算出された CHA 摂取量は、Wistar ラットでは 0、56、178、486 mg/kg 体重/日、Sprague-Dawley ラットでは 0、55、176、494 mg/kg 体重/日であった。摂餌量減少が精巣病変の発生に及ぼす影響を評価するため、並行飼育法および対にした体重 (paired-weight) の対照群を設けた。両系統の 2000 および 6000 ppm 投与群の体重および摂餌量は、自由摂取の対照群に比べ減少した。高用量群の体重は並行飼育法の対照群に比べても有意に低かったが、対にした体重の対照群との差はなかった。精巣に関する影響は 6000 ppm 投与群にのみみられ、例として精巣の絶対重量減少、精子数減少、精子運動能低下が挙げられ、組織学的には精子形成障害の発生率上昇が認められた。影響を受けた動物では、精細管の多くで精子形成の顕著な減少または完全な欠如が認められた。これらの精細管に残存した唯一同定可能な細胞型は、セルトリ細胞および少数の精原細胞であり、時に多核細胞がみられた。基底膜の肥厚はないと思われ、ライディッヒ細胞には関与していなかった。影響を受けたこうした精細管とは対照的に、それ以外の精細管では正常な様式で精子形成が生じていると思われた。並行飼育法および対にした体重の対照群にはいずれの影響もなかったことから、精巣に関する変化は CHA の投与開始に起因するのではなく、最高濃度に直接起因することが明確に示された。

データの詳細が報告担当加盟国では得られていない詳細な試験 (Brune et al., 1978) では、若齢雄 Sprague-Dawley ラット 100 匹からなる群を対象に、CHA ベースで用量 50、100、200、300 mg/kg/日を混餌投与したことが報告されている。自由摂取および並行飼育法の対照群も設けた。3 カ月間の試験終了時、CHA 投与群すべてのラットの体重が、自由摂取の給餌とした対照群に比べ有意に減少した。ただし、それぞれの並行飼育法の対照群と比較したところ、有意な体重減少が認められたのは 200 および 300 mg/kg/日投与群のみであった。200 および 300 mg/kg/日投与群の精巣重量は無処置対照群より有意に低かったが、並行飼育法の対照群との比較では、最高用量投与群のみ有意な影響が認められた。各精巣由来の 3 個の切片について、精細管の変化を顕微鏡により検査し、0~4 の尺度でスコア化した。動物が受けた投与内容について知らされていない病理学者 1 名が、すべてのスライドガラスを検査した。100 mg/kg/日群では精巣のスコアに差がみられなかったが、200 および 300 mg/kg/日群のスコアは、自由摂取の給餌とした対照群および対応する並行飼育法の対照群より有意に高かった。精巣の高スコアは、主に重度の影響を受けた少数の動物に起因し、多数のラットの軽微な変化に由来するものではなかった。最も重度の病変は、精細管の変性変化、巨細胞形成、完全な精細管萎縮からなっていた。一部の例では、影響を受けた精細管内にセルトリ細胞のみ残存した。したがって、本試験から 100 mg/kg/日が精巣に関する影響の無毒性量であり、200 mg/kg/日における軽微な変化および 300 mg/kg/日における顕著な影響に基づくと、用量反応曲線がきわめて急勾配であると示唆されることが示された。

精巣に関する CHA の影響は、慢性試験においても検討されている。長期毒性試験 (Gaunt et al., 1976) では、Wistar ラットを対象に CHA 6000、2000、600 ppm 含有飼料 (摂取量 300、82、24 mg/kg 体重/日に一致) を混餌投与した。2 年間の CHA 混餌投与において、両側精巣萎縮の発生率 (39%) が雄 6000 ppm 投与群では有意に上昇したが、2000 および 600 ppm 投与群では上昇しなかった。同じ試験施設で実施された 2 年間試験および 90 日間試験では、その影響が類似していたことから、病変は比較的早期に発生すると考えられ、継続投与に伴い漸次より重篤にはならないことが示唆された。本試験および全身的な毒性影響に関する詳細な情報は、4.1.2.6 を参照されたい。一方、同じ試験施設ではマウスにおいて比較可能な長期試験 (Hardy et al., 1976) が実施され、雄 48 匹および雌 50 匹からなる群を対象に CHA 0.03、0.1、0.3% を 80 週間混餌投与したところ、精巣に関するこうした影響は認められなかった。

Wistar ラットによる詳細な試験 (Khera et al., 1971) では、雄雌動物を対象に CHA 硫酸塩用量 22、44、89、178 mg/kg 体重/日を、交配前期間、交配および妊娠期間中、哺育および離乳の全期間のそれぞれ 17~21 日間、合計で最大 119 日間継続的に強制経口投与した。本試験の間、雌の受胎能力に変化は認められなかった一方、3 回の交配試験の 1 回目では雄投与群の受胎能力が僅かに低いと思われた (定量データの提示なし) が、用量との関係はみられなかった。胚生存率、周産期生存率、同腹児数、同腹児の体重、出生後生存率、児の体重増加に関する有害作用は認められなかった。新生児の内臓および骨格の検査では、投与に関連する変化は示さなかった。

ヒトにおける試験

データは得られていない。

4.1.2.9.2 発生毒性

動物における試験

発生試験 (Ema et al. 1989) において、交配した雌 Wistar ラット 10~17 匹からなる群を対象に、ソクシノール CZ-G という形で CBS (純度 99%) 投与量 0、0.001、0.01、0.1、0.5% を妊娠 0~20 日に混餌投与した。著者らによれば、1 日当たりの平均摂取量はそれぞれ 0、0.7、7.1、69.6、288.8 mg/kg になった。妊娠中の母動物では、有意な体重増加の抑制が、対照群 (108 ± 26 g) との比較から 0.5% 投与群 (91 ± 9 g) および 0.1% 投与群 (73 ± 15 g) に認められた ($p < 0.05$)。摂取量も 0.5% 投与群 (302 ± 30 g) と対照群 (355 ± 52 g) に有意差がみ

られた ($p < 0.05$)。いずれの雌妊娠群にも、死亡および毒性の臨床徴候は報告されなかった。着床前および着床後胚損失率、同腹児当たりの生存胎児数、生存胎児の性比には CBS に関連する有意な影響はなかった。一方、最高投与量群では、有意な雄胎児低体重 (3.89 ± 0.29 g に対し対照群 4.43 ± 0.38 g)、雌胎児低体重 (3.77 ± 0.34 g に対し対照群 4.17 ± 0.36 g)、および低重量胎盤 ($0.42 + 0.07$ g に対し対照群 $0.60 + 0.15$ g) が認められた ($p < 0.05$)。(1 投与群当たり胎児 92~150 匹の) 広範な外表、内部器官、骨格の検査では、いずれの投与量でも奇形および骨格変異発生率の変化を示さなかった。本試験結果から得られる母動物に関する NOAEL は、体重増加の抑制に基づくと 7.1 mg/kg 体重/日 (飼料中 CBS 0.01%に相当) である。出生児の発生毒性に関する NOAEL は 69.6 mg/kg 体重/日 (飼料中 CBS 0.1%に相当) であり、これは胎児の平均体重減少に基づいている。

ガイドラインに従って Charles River COBS CD ラットにより実施された催奇形性試験 (Monsanto 1981c) では、妊娠雌 20~25 匹からなる群を対象に、「Santocure」という形で CBS (純度の明記なし) 投与量 100、300、500、900 mg/kg 体重/日を妊娠 6~15 日の間強制経口投与した。対照群にはコーン油を投与した。過度の毒性および死亡により、900 mg/kg 投与群は試験終了前に中止を余儀なくされた。投与量 500 mg/kg では、妊娠 20 日に母動物 1 匹の死亡、母動物における平均体重増加の重度の抑制、重度の調整体重減少が認められた。母動物では、軽微~中等度の平均体重増加の抑制が 300 mg/kg 投与群に認められた。すべての群で脱毛が認められ、500 mg/kg 投与群に最も頻発した。対照群と比較した場合、いずれの投与群の平均黄体数、総着床数、着床後胚損失率、生存胎児数、胎児性別の分布についても、用量依存的な影響、生物学的に意味のある影響はなかった。500 mg/kg 投与群では、奇形の胎児数および同腹児数がきわめて僅かに増加した。奇形は、主にそれぞれ別の同腹児の胎児 3 匹によるもので、糸状尾および小さな肛門 (small anus) を有していた。ただし、全体的には、対照群と比較した場合、いずれの投与群でも奇形の同腹児数に統計的有意差はなかった。出生児に認められたさらなる影響は、胎児の体重と関連していた。胎児の平均体重の僅かな減少が 100 および 300 mg/kg 投与群に認められ、500 mg/kg 投与群では対照群と統計的有意差を示した。本試験から得られる母体毒性に関する NOAEL は 100 mg/kg 体重/日であり、これは体重増加の平均値の抑制に基づいている。出生児に関する NOAEL は 300 mg/kg 体重/日であり、これは胎児の平均体重の減少に基づいている。

Imp: DAK ラット (研究機関独自の繁殖集団) により実施された詳細な催奇形性試験 (Sitarek et al. 1996) では、交配した雌 17~22 匹からなる群を対象に、スルフェンアミド TS (純度の明記なし) 投与量 50、150、450 mg/kg 体重/日を妊娠 6~15 日の間強制経口投与した。対照群にはひまわり油を投与した。妊娠雌の投与群と対照群との間に、外観および行動の有意差は認められなかった。高用量群 (450 mg/kg 体重) の母動物は、有意な体重増加の抑制、腎臓の相対重量および脾臓の絶対重量の有意な増加を示した。また、胎盤重量も非暴露群

より有意に低いことが認められた。高用量群（450 mg/kg 体重）は、同腹児の早期吸収頻度の有意な上昇、同腹児当たりの後期吸収および着床後胚損失率の平均値上昇、胎児の体重減少、頭殿長の短縮の観点から、胚・胎児毒性に関する影響も示した。192～213 匹の胎児を対象に外表、骨格、内臓の異常について検査した。内臓の検査から、内水頭症と診断された胎児数が、高用量群だけでなく 150 mg/kg 投与群においても増加した。一方、本試験では、脳室肥大（影響を受けた胎児すべての約 20%）および／または腎盂肥大の胎児数が、対照群を含むすべての投与群全体で明確に増加した。ただし、この種の観察結果はそれ以外の 2 件の試験からは得られず、本試験で用いられた特定のラット系統には入手可能な歴史的データがないことから、結果について把握するのは困難である。したがって、こうした観察結果が、CBS 特異的な催奇形性の可能性を示しているとはみなされない。

ヒトにおける試験

データは得られていない。

CBS に関するその他の情報

「Santocure」という形の CBS は、卵内ニワトリ胚の試験において、飽和に近い濃度にのみかなり非特異的な影響をいくつかもたらした (Korhohnen et al. 1982, 1983)。著者らは、この結果を CBS の胚への拡散が乏しいことにより説明し、発生モデルとしての卵内ニワトリ胚はきわめて適しているとは言い切れないことを示した。これらのデータは、危険有害性の同定を目的とした場合、適切であるとはみなされない。

2-メルカプトベンゾチアゾール (MBT)

発生および催奇形性に関する MBT の影響が、Sprague-Dawley ラット (Cri:COBS[®] CD[®] BR[®] VAF[®]) を対象にした (強制) 経口投与試験において検討された (Springborn Laboratories Inc., 1989a)。1 投与群当たり妊娠ラット 26 匹を対象に、MBT 用量 300、1200、1800 mg/kg 体重/日をきわめて重要な器官形成期である妊娠 6～15 日の間投与した。MBT (純度 98.1%) をコーン油 (Mazola[®]) に懸濁し、10 mL/kg の量で投与した。対照群には、等しい投与量のコーン油を投与した。実験期間中、すべての動物を対象に 1 日 1 回死亡および臨床的異常について観察した。個体別体重を妊娠 0、6、9、12、16、20 日に測定した。個体別摂餌量を 1 日 1 回測定し、特定の間隔で報告した。すべての動物が妊娠 20 日に屠殺され、死後肉眼的検査を受けた。剖検では外表、開口部、内臓の評価を行った。生存および胎児発生を妨げると考えられる病理形態学的な変化に重点を置いた。黄体数、早期および後期吸収数、生存胎児数を記録した。胎児の体重および外表、内臓、骨格の異常について検査した。

投与に関連する死亡は本試験中認められなかったが、1200 および 1800 mg/kg/日投与群の母動物には、流産、口周囲の暗色物質付着、尿による汚れなどの臨床所見が得られた。1800 mg/kg/日投与群の複数のラットは、運動低下も示した。母動物の体重の算出結果から、1800 mg/kg/日投与群では、妊娠 6～9 日の間の有意な体重減少、および妊娠 9 日の統計的に有意な平均体重減少が示された。本投与群では、妊娠 6～9 日の間の摂餌量も統計的に有意に減少した。対照群、300 および 1200 mg/kg/日投与群の体重、体重の変化、摂餌量は概して同程度であった。母動物の剖検では、投与に関連する病理形態学的な変化は認められなかった。群全体の生存胎児数、胎児の性比、胎児の体重については、MBT に関連する影響がみられなかった。1800 mg/kg/日投与群の着床後胚損失率の平均値 (1.7) は、対照群 (0.8) に比べ僅かではあるが統計的に有意に高く、実施研究施設の歴史的対照データ (0.6～1.4) のごく僅かな範囲外にあった。胎児の奇形または変異に関しては、それ以外に統計的有意差および生物学的に意味のある差は、対照群と MBT 投与群との間に認められなかった。

発生および催奇形性に関する MBT の影響は、ニュージーランド白ウサギを対象にした (強制) 経口投与試験においてさらに検討された (Springborn Laboratories Inc., 1989b)。人工授精した雌 20 匹/群を対象に、MBT (純度 98.1%) 用量 50、150、300 mg/kg 体重/日をきわめて重要な器官形成期である妊娠 6～18 日の間投与した。MBT を 1%メチルセルロースに懸濁し、2 mL/kg の量で投与した。対照群には、等しい投与量の 1%メチルセルロース水溶液を投与した。すべての動物を対象に、1 日 1 回明白な毒性の徴候について観察した。体重を妊娠 0、6、9、12、15、19、24、29 日に測定した。摂餌量を 1 日 1 回測定し、特定の間隔で報告した。帝王切開を妊娠 29 日に施行した。子宮内生存について評価し、胎児の体重および外表、内臓、骨格の異常について検査した。

本試験実施中 MBT に関連する死亡は生じず、MBT に関連する臨床徴候は認められなかった。投与期間中、母動物の体重増加の平均値は投与群では媒体対照群に比べ低く、50、150、300 mg/kg 投与群で 99、107、53 g に達したのに対し、対照群は 145 g であった。投与期間中の平均摂餌量は、投与群と媒体対照群とで同程度であり、対照群、50、150、300 mg/kg 投与群で 150、141、146、149 g に達した。予定剖検では、投与により誘発された病変が投与群には認められなかった。150 mg/kg/日投与群では、妊娠 19 日に流産の発生が 1 例認められた。雌 1 匹が、予定された帝王切開前の妊娠 29 日に早産により分娩した。妊娠率は対照群、50、150、300 mg/kg/日投与群でそれぞれ 95、90、85、100%であった。帝王切開の時点で測定されたパラメータ (黄体数、着床痕数、早期および後期吸収数、着床前および着床後胚損失率、生存および死亡胎児数、胎児の性比、胎児の体重など) は、すべての群で同程度であった。胎児の形態学的な評価では、奇形または変異に関する統計的有意差および生物学的に意味のある差は、いずれも媒体対照群と MBT 投与群との間に示されなかった。

シクロヘキシルアミン (CHA)

6 世代長期連続繁殖試験 (Kroes et al., 1977) の間、CHA 硫酸塩を他の複数の物質も検討する中、Swiss マウスを対象に、唯一の試験投与量である飼料中濃度 0.5% (マウスの平均体重 20 g および 1 日当たりの平均摂餌量 2 g と想定した場合、摂取量約 300 mg/kg 体重/日に一致) で混餌投与した。繁殖が進むにつれ、妊娠率、生存胎児数、性比、第 5 日および第 20 日の出生後生存数、第 5 日および第 20 日の児の体重に複数の結果が認められた。出生前の同腹児の一部を妊娠 20 日に屠殺した母動物と共に検討し、児の肉眼的異常および骨格異常について検査した。出生後の同腹児の一部を、離乳期後に屠殺した児およびその母動物と共に検討した。投与した成熟動物では成長遅滞が報告され、第 1 世代がより顕著で特に雌に認められた (摂餌量および体重に関するデータは、本試験から示されなかった)。肝臓、腎臓、膀胱、またはそれ以外の臓器の組織学的検査では、いずれも投与に起因すると考えられる異常は示されなかった。投与動物の繁殖結果では、ほとんどの世代における生存胎児数の平均値が同時対照群に比べ低く、出生後第 20 日の生存数の平均値も低かったが、定量および同腹児に関するデータは本試験から示されていない。本試験中、催奇形性に関する影響は示されなかった。

数世代にわたる詳細な長期 (2 年間) 連続繁殖試験 (Oser et al., 1976) の間、ラット (FRDL 系統) を対象に、CHA 塩酸塩を CHA ベース 0、15、50、100、150 mg/kg/日の飼料中濃度で混餌投与した。成長、飼料効率、臨床検査、血液学的検査、生殖、奇形、死亡、肉眼的および顕微鏡的病理検査などの各種観察を行った。F0~F4 各世代の最初のラット同腹児を交配させ、次の世代を継続的に出産させた。F1~F4 世代の 2 番目のラット同腹児も交配させ、母動物の半数には妊娠 20 日に帝王切開による分娩を行い、催奇形性の影響の可能性について胎児の検査を可能にし、もう一方の半数の同腹児は成熟させた。より高用量の群に、摂餌量減少に起因する非進行性の成長遅滞がある程度みられることを除けば、投与群の身体および臨床所見は正常範囲内であり、対照群との有意差はなかった。ほぼすべての交配において生存同腹児が出生したことから、CHA の投与が最高用量であっても、受胎能力および妊娠に障害をきたさないことが示された。3 回連続交配による生殖成績では有害作用を示さなかった。対照群を含むすべての群において、F0 世代の 6 回目の交配では、ラットが高齢化 (母動物が約 66 週齢) し、受胎能力および妊娠の低減が認められた。連続 5 世代の同腹児に関する出産データでは、受胎率の漸減が示されず、最高用量群のみ同腹児数が減少した。最高投与量の F0 群では、高齢ラットには稀ではない精巣萎縮の発生率がより高く認められた。ただし、精子形成停止の証拠が欠如し、これらの雄が引き続き 6 回目の交配でも受胎能力を示したことから、これらの所見は有意であるとはみなされなかった。

CHA についてはさらに、FDA ガイドラインに従った試験において、ラットおよびマウス 2 種の発生および催奇形性に及ぼす影響が検討された (Lorke and Machemer, 1983)。1 試験群

当たり授精した未交尾 NMRI マウスまたは Long Evan ラット 25 匹からなる群を対象に、用量 0 (対照)、10、30、100 mg/kg 体重/日を妊娠 6~15 日に強制経口投与した。CHA は脱塩水に溶解した。各群の投与量は 10 mL/kg 体重とした。母動物の一般行動および体重を記録した。雌マウスおよび雌ラットの帝王切開を、それぞれ妊娠 18 日、20 日に実施した。検討を行った項目は、着床数、生存および死亡胎児ならびに死亡および吸収を認めた胎児および胎児、同腹児の体重および同腹児当たりの胎児の平均体重、矮小児数、同腹児当たりの平均胎盤重量に関する判定、また、約 3 分の 1 の胎児を対象にした内臓の変形、ならびに残りの胎児を対象にした腹部および胸部の臓器の評価に関する検査と、それ以降の骨格の変形に関する検査とした。最大 100 mg/kg 体重/日 (同濃度を含む) の CHA を経口投与した場合、母動物には外観および行動の障害がないことにより忍容性が示され、致死性は認められなかった。ラットの場合、100 mg/kg/日投与群では、投与期間中対照群の体重増加 (56.6 g) との比較により有意な体重増加の抑制 (39.9 g) が生じ、妊娠期間全体においても同様であったが、マウスは体重増加に関する有害作用を示さなかった。マウスおよびラットの妊娠率は、最大用量 100 mg/kg 体重/日 (同濃度を含む) の投与による影響を受けなかった。平均着床数、吸収率、胎児の性比、胎児の平均体重、平均胎盤重量、骨格に軽微な遅滞の徴候がある胎児の頻度、矮小児および奇形の発生率については、マウスの場合すべての投与量において、またラットの場合最大 30 mg/kg 体重/日 (同濃度を含む) において影響を受けなかった。ラットでは、胎児の平均体重および平均胎盤重量の減少が、高用量である 100 mg/kg 体重/日投与後に認められた。本試験から、ラットは感受性がより高い種であることが示された。母動物に対する毒性および発生毒性に関する NOAEL は、本試験からマウスの場合 100 mg/kg/日、ラットの場合 30 mg/kg 体重/日を得ることができる。

新生児の内臓および骨格の検査では、Wistar ラットによる詳細な試験において投与に関連する変化は示されなかった (Khera et al., 1971)。本試験の詳細は第 4.1.2.9 項に記述されている。

ヒトにおける試験

データは得られていない。

4.1.2.9.3 生殖毒性の要約

受胎能力

CBS によるラット 28 日間反復経口投与毒性試験 1 件から、生殖器に関する毒性データが入手可能であった。用量 800 mg/kg 体重/日において、精細管萎縮、間質細胞過形成、精巣上体精子数減少が認められた。組織病理学的所見が、回復群においてと最高用量群 12 匹中 1 匹においてのみ認められた理由は不明であったため、本試験から NOAEL を得ることはできなかった。CBS 加水分解物に関する検討結果から、追加的なデータが入手可能であった。

メルカプトベンゾチアゾール (MBT) の場合、生殖器に関する毒性ならびに生殖の可能性および能力に関する機能障害は示されない。

シクロヘキシルアミン (CHA) の長期反復投与による検討結果から、精巣に関する影響が重量および形態の変化に関し示された。精細管萎縮および精子形成の減少が、独立した複数の試験において繰り返し示された。ラットを対象にした反復投与試験の結果を Table 4.9 に要約する。

精巣毒性に関する NOAEL は、CHA ベースで 100 mg/kg 体重/日であることが Brune et al. (1978) の 3 カ月間試験から、また、NOAEL は 82 mg/kg 体重/日であることが Gaunt et al. (1976) の慢性試験から得られている。CBS の加水分解により等モル量の CHA および MBT になると想定し、分子量を CHA 不含ベースで 99.18、CBS については 264.5 とすると、上記の値を変換した場合、CBS の生殖器に関する毒性の NOAEL は 267 mg/kg 体重/日 (Brune et al., 1978) および 218 mg/kg 体重/日 (Gaunt et al., 1976) となる。こうした投与量で精巣に影響がないことは、CBS 用量 800 mg/kg 体重/日における影響を示した 28 日間試験により裏付けられ (化学物質点検推進委員会, 1997c)、一方、用量 250 mg/kg 体重/日では、精巣に関する組織病理学的影響は認められなかった。

CHA と CBS 双方について入手可能なデータベースを考慮すると、全体的な NOAEL (生殖器に関する毒性) を 218 mg/kg 体重/日とすることが、CBS の定量的なリスク評価に用いる場合に推奨される。

Table 4.9: Cyclohexylamine (CHA) - Summary of data on reproductive organ toxicity from repeated dose toxicity tests

Reference species/strain route/duration of exposure	LOAEL/ testes effects	LOAEL/ syst tox effects	T: NOAEL/ testes effects S: NOAEL/ syst tox effects
Collings et al. 1974	1000 mg/kg/d	200 mg/kg/d	T 500 mg/kg/d

rat, strain not known diet/ 90 days	abs. and rel. testis weight decreased, degeneration of tubular epithelia in 13/15 rats	bw gain and food consumption decreased	S 100 mg/kg/d
Gaunt et al. 1974 CFE rat diet/ 13 weeks	468 mg/kg/d abs. and rel. testis weight reduced and tubular atrophy and reduced spermatogenesis	143 mg/kg/d decreased bw gain and food intake	T 143 mg/kg/d S 41 mg/kg/d
Mason et al. 1977 Wistar rat diet/ 90 days	486 mg/kg/d reduction in abs. weights of testis, tubular atrophy, lower sperm count and motility, impaired spermatogenesis	486 mg/kg/d bw and food intake decreased	T 178 mg/kg/day S 178 mg/kg/day
Mason et al. 1977 Sprague-Dawley rat diet/ 90 days	494 mg/kg/d reduction in abs. weights of testis, tubular atrophy, lower sperm count and motility, impaired spermatogenesis	494 mg/kg/d bw and food intake decreased	T 176 mg/kg/day S 176 mg/kg/day
Brune et al. 1978 Sprague Dawley rat diet/ 3 months	200 mg/kg/d reduced testis weight tubular alterations	200 mg/kg/d bw decrease compared to paired fed controls	T 100 mg/kg/d S 100 mg/kg bw/d
Gaunt et al. 1976 Wistar rat diet/ two years	300 mg/kg bw/d testicular atrophy	82 mg/kg bw/d decreased bw gain, food consumption, increased thyroid weights, increased pulmonary alveoli with foamy macrophages	T 82 mg/kg/day S 24 mg/kg bw/d

Dietary concentrations (% or ppm) were converted to daily oral intake values (mg/kg bw/day) with the assumption of a mean body weight of 300 g and mean daily food intake of 10% of body weight for male rats if no details on CHA intakes were available from the study descriptions.

発生毒性

発生毒性に関する CBS の危険有害性の評価については、入手可能な動物データがラットの経口経路による暴露実験から得られている。それ以外の投与経路またはラット以外の種による試験は、入手可能なデータベースにおいて同定されなかった。入手可能な 3 件の経口発生毒性試験の結果を Table 4.10 に要約する。これらの試験では、CBS は妊娠中の母動物における体重増加の抑制の観点から母体毒性をもたらし、胎児の平均体重減少の観点から胎

児の成長遅滞の徴候を誘発することが一貫して示された。ただし、胎児の体重減少は、母動物における体重増加の有意な抑制 (15~30%) を伴う経口投与量において専ら認められた。CBS に関連する特定の胚・胎児毒性および/または催奇形性の可能性は、入手可能なこれらの試験からは示されなかった。したがって、発生毒性に関しては、生殖毒性物質として分類および表示する必要はない。

Table 4.10: Summary of developmental toxicity of CBS in rats

Reference rat strain treatment period oral route	LOAEL/ • maternal toxicity • developmental toxicity	NOAEL/ • maternal toxicity • developmental toxicity
Ema et al., 1989 Kar:Wistar, Japan 20 days (g.d. 0-20) dietary	• 69.9 mg/kg/day • 288.8 mg/kg/day	• 7.1 mg/kg/day • 69.9 mg/kg/day
Monsanto, 1981 Charles river 10 days (g.d. 6-15) gavage	• 300 mg/kg/day • 500 mg/kg/day	• 100 mg/kg/day • 300 mg/kg/day
Sitarek et al., 1996 Imp:DAK, Poland 10 days (g.d. 6-15) gavage	• 450 mg/kg/day • 450 mg/kg/day	• 150 mg/kg/day • 150 mg/kg/day

発生毒性に関する CBS の定量的なリスク評価は、発生毒性に関する NOAEL を 70 mg/kg 体重/日とした Ema et al. (1989) の試験データに基づくべきである。ただし、本推奨事項はかなり控えめなアプローチであることを認識すべきである。現時点では、Ema et al. (1989) の混餌投与試験において、体重増加の抑制に関する LOAEL が予想外に低かったことに対し妥当な説明がないからである。別の 2 件の強制経口投与による発生毒性試験、および 1 件の (28 日間) 反復強制経口投与毒性試験は、一貫してこれよりかなり高値の LOAEL を示した。

したがって、Ema et al. (1989) の 20 日間混餌投与試験で母動物の NOAEL がより低かったのは、妊娠ラットの感受性の方が高いことと関連しているのではなく、投与経路またはおそらくラット系統 (Wistar ラット [Kar:Wistar、(株)ケアリー、大阪]) から説明されると思われる。

4.1.3 リスク特性

4.1.3.1 一般的側面

毒性影響の要約

CBS はラットに経口投与後直ちに吸収され、集中的な代謝が生じる。2-メルカプトベンゾチアゾール (MBT) およびシクロヘキシルアミン (CHA) への加水分解が *in vitro* において示され、消化管において生じると考えられることから、前全身性代謝が、CBS の運命およびその代謝分解物に関する様々な体内動態の運命に一定の役割を果たしている可能性がある。皮膚経路の投与および吸入暴露に関する実験データはない。リスク特性に関しては、経口経路による吸収を 100%とすることが提唱され、一方、皮膚および吸入による吸収は 100% (デフォルト値) であると想定される。皮膚経路に関するデータは得られていない。したがって、皮膚吸収のデフォルト値を適用すべきである。物理化学的データおよび実験データが皮膚経路を経由して低毒性を示したことを考慮すると、皮膚のリスク特性という目的では、10%の吸収率が想定されると考えられる。

経口および皮膚投与後の動物における CBS の急性毒性はきわめて低く、LD₅₀ 値 5000 mg/kg 体重超が得られた。吸入毒性データおよびヒトにおけるデータは得られていない。

CBS の市販品によるヒトパッチテストでは、皮膚刺激性の例がほとんど示されなかった。動物における試験では、CBS によりウサギの皮膚および眼 (結膜) に軽微な刺激性が生じた。CBS は腐食性物質ではない。

気道刺激性については、限定的な情報がラット 28 日間吸入試験から得られている。ラットが時に示した鼻刺激性は、発生率および重症度の観点から濃度と関連性があると思われた。この影響は通常暴露終了時に認められたが、その翌朝には認められなかった。NOAEC および LOAEC を得ることはできない。これらの局所的影響に関する詳細な情報は得られていない。

吸入により生じる感作性に関するデータは得られていない。職業暴露後の呼吸器感作性の例が未だに報告されていないことから、CBS は吸入経路を経由した感作性を誘発しないと想定できる。モルモットでは、CBS による皮膚感作性は生じなかった。対照的に、ヒトの場合、十分な運営が行われたヒトパッチテストによる 1 試験において、接触感作性が明確に示された。疫学研究由来のデータの評価は困難であるが、CBS にはある程度の皮膚感作性があり得ることも示されている。その結果、R43 に分類することが必要である。

反復投与毒性に関しては、ヒトにおける試験は得られていない。ラットに CBS 最高濃度 0.048 mg/L を 28 日間吸入暴露させたところ、雄雌両ラットの気道に有害な全体的影響 (NOAEC_{全身}) および有害な局所的影響 (NOAEC_{局所}) は生じなかった。検討対象の CBS 粉塵の空気力学的直径 (MMAD) は 7.6 μm で、GSD は 2.7 μm であったことから、本試験

の信頼性は限定される。CBS 粒子径のこうした分布により、吸入量が MMAD 約 4 μm 未満の粒子に比べ減少すると考えられるからである。

ウサギを対象に CBS 2000 mg/kg 体重/日を 3 週間皮膚暴露後、全身のおよび局所的影響は認められなかった。

CBS 250 mg/kg 体重/日以上による 28 日間連続強制経口投与では、雄雌 Crj:CD (SD) ラットの血液凝固障害および雄の腎臓に対する影響がもたらされた。雄雌ラットに CBS 80 mg/kg 体重/日反復（強制）経口投与後、関連する全身的な毒性影響は認められなかった（NOAEL_{全身}）。同じ試験では、800 mg/kg 体重/日を反復投与しても、雄雌両ラットの消化管に関する局所的な毒性影響は示されなかった。

CBS は、各種ネズミチフス菌株および 1 酵母株を採用した遺伝子突然変異試験において、変異原性に関する影響を誘発せず、マウスリンパ腫試験でも陰性であった。ある *in vitro* 染色体異常試験では、染色体異常誘発の可能性の弱い証拠を示した。唯一の（胚・胎児死亡に関する）*in vivo* 試験では、不十分な報告のため適切に評価できない。CBS には、変異原性に関連する証拠がない。このことは、加水分解物である MBT および CHA の遺伝毒性データにより裏付けられる。

CBS に関する既存の 2 件の長期試験では、マウスを対象に CBS 用量 95.3 mg/kg 体重/日（時間加重平均用量）を投与しても、癌原性はないことが示されている。さらに、その加水分解物である MBT と CHA 双方の癌原性は、各種系統のラットおよびマウスを含む多数の長期経口投与試験において検討されてきた。動物におけるこれらの試験結果から、MBT および CHA は、ラットおよびマウスに癌原性がないことを明確に示している。MBT は、それぞれマウスおよび雄ラットに用量 750 mg/kg 体重/日、雌ラットに用量 350 mg/kg 体重/日を投与しても、癌原性を示さない。CHA は、それぞれラットに用量最大 450 mg/kg 体重/日、マウスに最大 500 mg/kg 体重/日投与しても、癌原性を示さない。

ヒトにおける CBS の生殖毒性データは得られていない。CBS による複数のラット経口発生毒性試験では、特定の胚・胎児毒性および催奇形性の可能性は示されなかった（発生毒性に関する NOAEL は 70 mg/kg 体重/日）。妊娠中の母動物でも体重増加が有意に抑制された投与量において、胎児の平均体重の減少に照らし、胎児の成長遅滞が認められた。

CBS によるラット 28 日間反復経口投与毒性試験 1 件、ならびに MBT および CHA による複数の反復投与試験から、生殖器に関する毒性の検討データが入手可能である。MBT の場合、生殖器に関する毒性ならびに生殖の可能性および能力に関する機能障害は示されないが、CHA では精巣毒性が認められた。CBS に関する入手可能な試験では無毒性量を導けなかつ

たことから、リスク特性には、CHA による慢性試験 1 件から外挿された NOAEL 218 mg/kg 体重/日を用いるべきである。

Table 4.11: Toxicological hazard identification

N-Cyclohexylbenzothiazol-2-sulphenamide (CAS-No.: 95-33-0)	Inhalation	Dermal	Oral
Acute toxicity	no data	no hazard identified (animal data: LD50/rabbits, >7940 mg/kg)	no hazard identified (animal data: LD50/rats,mice, >5000 mg/kg)
Irritation / corrosivity	skin: no hazard identified (animal and human data [human patch test]) eye: no hazard identified (animal data) respiratory tract: no data		
Sensitisation	skin: concern due to positive human patch test; R43 confirmed respiratory tract: no data		
Repeated dose toxicity (local)	no specific toxic effect up to the highest tested concentration (NOAEC of 0.048 mg/l, 6 h/d, 5 days/week, 28-day study, rats)	no specific toxic effect up to the highest tested dose (NOAEL of 2000 mg/kg bw/d, 21 day-study, rabbits)	no specific toxic effect up to the highest tested dose (NOAEL of 800 mg/kg bw/d, 28-day study, rat)
Repeated dose toxicity (systemic)	no specific toxic effects up to the highest tested concentration (NOAEC of 0.048 mg/l, 6 h/d, 5 days/week, 28-day study, rats)	no specific toxic effect up to the highest tested dose (NOAEL of 2000 mg/kg bw/d, 21 day-study, rabbits)	coagulopathy and kidney lesions at 250 mg/kg (NOAEL of 80 mg/kg bw/d, 28-day study, rats)
Mutagenicity	no relevant evidence for mutagenicity from a number of in vitro and in vivo studies		
Carcinogenicity	no data	no data	no carcinogenic effect up to 95.3 mg/kg bw/d [time-weighted average dose] (mouse long term studies)
Fertility impairment	no data	no data	testicular toxicity (tubular atrophy, impaired spermatogenesis) - NOAEL (systemic tox. eff.) 67 mg/kg bw/d * - NOAEL (reprod. organ tox.) 218 mg/kg bw/d R62 proposed
Developmental toxicity	no data	no data	no specific toxic effects adverse to development - NOAEL (maternal toxicity) 7 mg/kg bw/d - NOAEL (developmental toxicity) 70 mg/kg bw/d

* This oral NOAEL/systemic toxicity of 67 mg/kg/d was extrapolated from a 2-year study with the hydrolysis product cyclohexylamine and is not selected for risk characterisation on repeated dose toxicity of CBS. Due to possible toxicokinetic reasons and implications like duration of the experiments (life long versus young adult) a slightly different NOAEL to that of 80 mg/kg bw/d with CBS in the 28-day study might occur. Thus, the data with CBS as parent substance from the 28-day study will be used for risk characterisation purposes.

4.1.3.2 作業員

緒言

CBS (N-シクロヘキシルベンゾチアゾール-2-スルフェンアミド) は、蒸気圧がきわめて低い粉末状の物質である。CBS は有機溶媒に可溶であるが、水溶性は低い。西欧では、CBS は、ゴム製品製造業において専ら加硫促進剤として用いられる。職業リスク評価では、技術指針 (TGD) (ヒト健康に関するリスク特性 [Human Health Risk Characterisation]、最終案) に概説された安全マージン (MOS) による方法が適用されている。本項の職業リスク評価は、CBS の毒性学的側面 (第 4.1.2 項) および職業暴露評価 (第 4.1.1.2 項) に基づいている。本項の職業リスク評価には、危険有害性の評価において同定された閾値が考慮される。

本緒言では、各種暴露経路による相対的な毒性強度を記述するため、CBS の吸収に関する経路別の情報について明記し、実験動物における CBS 経路別の試験結果について比較する。さらに、MOS によるアプローチについて、手短に紹介する。

各種暴露経路による吸収およびバイオアベイラビリティ

実験データに基づくと、経口吸収性は 100% であると想定される。皮膚および吸入暴露の吸収に関する実験データはなく、これらの暴露経路について TGD を参照すると、デフォルト値 100% が提唱されている (影響評価の項参照)。

一般に、特定の適切な暴露経路を用いて得られた毒性データでも、経路間の外挿を行うと、不十分な代替結果になるとみなされる。CBS の場合、経口経路、皮膚経路、吸入経路の毒性データが入手可能である (Table 4.1.3.2.A)。皮膚および吸入による試験では、試験対象の最高用量において有害作用が生じなかったため、対応する LOAEL が得られていないことから、経路別実験結果は複数の制約の下でのみ比較可能である。

吸入暴露による吸収については、体内負荷量を算出する場合デフォルト値 100% が用いられる。亜急性吸入試験の実験結果はこの想定に矛盾していない。

亜急性経口投与および皮膚投与データの比較 (Table 4.1.3.2.A 参照) では、皮膚接触による CBS の毒性強度は、対応する経口投与による毒性強度より有意に低いことを示している。ラットの経口投与による NOAEL が 80 mg/kg/日であるのに対し、ウサギの皮膚投与による NOAEL は 2,000 mg/kg/日 (以上) である。これらの経路別データを直接比較すると、皮膚経路による毒性強度が経口経路の投与による毒性強度より 25 倍低いと考えられることが示される。経口投与によるバイオアベイラビリティを 100% と想定した場合、この関係は、皮膚投与によるバイオアベイラビリティ 4% に相当する。様々な理由により、経路別の毒性デ

ータをこうして直接比較しても、正当化するには不十分である。比較対象の種が異なり（ラット、ウサギ）、さらには、ウサギのデータでは有害作用を生じていない。試験対象の多くの物質では、相対的な皮膚吸収と体表面積当たりの用量との逆相関が、かなり強く示されるという一般的な経験的証拠があり、これには特別な重要性を与えるべきである。したがって、実験動物における試験結果から、CBS のリスク評価では、職業的な設定において体表面積当たり比較的低用量を投与後の皮膚利用能は、体表面積当たりかなり高用量での CBS 皮膚利用能より高いことを想定すべきである。ただし、入手可能な CBS データに基づく、皮膚投与において選択されるバイオアベイラビリティについて確実に正当化される特定の値はない。一方では皮膚接触による毒性強度がより低いという明確な実験的証拠の根拠があり、他方では（4%の値を用いた場合の）皮膚におけるリスクの過小評価を防ぐため、皮膚投与によるバイオアベイラビリティの割合を 10%とすることが、皮膚におけるリスク評価では適切な想定になり得ると結論付けられる。

Table 4.12: Route-specific toxic potency of CBS

Route of application	Species	Duration frequency	LOAEL/C (original dose unit)	NOAEL/C (original dose unit)	Systemic effects	LOAEL (external)	NOAEL (external)
dermal	rabbit	21 days	-	2,000 mg/kg/d	-	-	2,000 mg/kg/d
oral	rat	28 days	250 mg/kg/d	80 mg/kg/d	Reduced bodyweight gain, coagulopathy	250 mg/kg/d	80 mg/kg/d
inhalation	rat	28 days, 6 h/d	-	48 mg/m ³	-	-	14 mg/kg/d ⁽¹⁾

⁽¹⁾ 48 mg/m³ x 10⁻³ m³/l x 0.8 l/min/kg x 360 min

Table 4.12 には Table 4.1 の暴露量が要約され、経路別および総体内負荷量が同定されている。複合暴露のリスク評価には、総体内負荷量を算出する必要があり、今回の算出では、吸入による全身利用能を 100%、皮膚接触による全身利用能を 10%と想定している（第 4.1.3.1 項参照）。

Table 4.13: Occupational exposure levels and internal body burden (CBS)

Exposure scenario	Inhalation		Dermal contact		Internal body burden		
	mg/m ³	mg/kg/d	mg/p/d	mg/kg/d	Inhalation ⁽¹⁾	Dermal ⁽²⁾	Combined
					mg/kg/d		
1. Production of CBS	2	0.3	42 ⁽³⁾	0.6	0.3	0.06	0.36
2. Use as a vulcanisation accelerator in the rubber industry	1	0.14	200 ⁽⁴⁾	3	0.14	0.3	0.44

⁽¹⁾based on the assumption of 100% bioavailability for inhalation and a breathing volume of 10 m³ per shift

⁽²⁾based on the assumption of 10% bioavailability following dermal contact

⁽³⁾ EASE (90 % protection by suitable gloves)

⁽⁴⁾ Analogous data (without gloves)

MOS によるアプローチ

ヒトのリスク特性を明らかにする MOS によるアプローチは、TGD（ヒト健康に関するリスク特性、最終案）に詳細に記述されている。以下の項では、今回用いる MOS によるアプローチの手短な紹介を行う。MOS によるアプローチは、シナリオ別の MOS の値（実験における NOAEL [それぞれ調整済の出発点] と暴露量との関係）と基準 MOS（各種評価係数の積）との比較を基本原則とする。

MOS の算出および適切な出発点

基本的に MOS の値は、実験動物における試験またはヒトにおける試験から得られた適切な NOAEL と、実際の職業暴露量の商として算出される。具体的な状況では、暴露評価の比較を直接行えるようにするため、MOS によるアプローチでは、MOS の算出に向け、事前に元の NOAEL を適切な出発点か補正 NOAEL に変換する必要がある。動物またはヒトにおける試験の投与経路が実際の職業暴露とは異なる場合、実験データの用量単位を暴露データの用量単位に変換すべきである。さらに、補正 NOAEL の算出では、投与経路間のバイオアベイラビリティに差が生じる可能性、および動物とヒトとの間のバイオアベイラビリティに差が生じる可能性について明らかにすべきである。経口および吸入経路別の吸収に関する情報がない場合、TGD は経口経路による吸収を 50%、吸入経路による吸収を 100%に想定するよう推奨している。CBS の場合、亜急性毒性に関する経路別データにより、経路別のバイオアベイラビリティに関する具体的な想定が裏付けが取れている（上記参照）。

職業リスク評価では、吸入経路に関する補正 NOAEC により、標準呼吸量（6.7 m³）、軽度の活動による呼吸量（10 m³）との差が明らかにされる。

MOS の値は、各種暴露経路および各種毒性学的エンドポイントについて算出される。職業リスク評価において特に考慮される暴露経路は、吸入および皮膚接触による暴露である。

さらに、複合暴露（吸入および皮膚接触による暴露）のリスク評価では、適切な内部用量の NOAEL が、外部用量の NOAEL および経路別の吸収に関する具体的な情報から得られる。MOS を算出するには、この調整された内部用量の出発点を体内負荷量により除す。経路別の暴露および吸収にもよるが、吸入暴露および／または皮膚暴露が体内負荷量に寄与している可能性がある。複合暴露のリスク評価で考えられる結果に関しては、両暴露経路において、結論 ii のシナリオに関心が集中している。理論的考察に基づくと、複合暴露の場合、最も重大な経路別のリスク要因が 2 倍超に上昇することはないと考えられる。

基準 MOS

算出された MOS の値は、基準 MOS と比較しなければならない。基準 MOS は全体的な評価係数であり、個別の評価係数を乗じることにより得られる。技術指針では、実験データをヒトの状況に外挿する際に関与する複数の側面について強調している。これらの評価係数については、デフォルト値が推奨されている。何らかの関連する物質特異的なデータおよび情報により、定義されたデフォルト値が却下され得ると指摘しておくことは重要である。

その一方で、種間外挿が異種間物差し法 (allometric scaling) (ラットは係数 4、ウサギは係数 2) に基づいて行われる。残りの種間差について、TGD は付加的係数 2.5 を提唱している。

作業員の場合、種内差の調整係数 5 が推奨される。Schneider et al. (2004) による経験的データの評価に基づくと、係数 5 は作業員集団の大部分 (約 95%) の保護に十分であるものと予測される。

化学物質の場合、投与期間の延長により、実験における NOAEL は低下し得ることが通常予測される。さらに、他のより重篤な有害作用が暴露期間の長期化により出現し得る。期間を調整する場合、亜急性暴露から慢性暴露を外挿するにはデフォルト係数 6 が提唱される。亜慢性実験での暴露から慢性暴露に移行する場合の期間調整係数はより低い (係数 2)。CBS の場合、反復投与毒性 (RDT) のリスク評価を目的として亜急性毒性データの期間を調整するには、デフォルト係数 6 が用いられる。

TGD はさらに 2 つの調整係数 (経路間の外挿、および影響の重症度などの用量反応関係に関する不確実性) について定義している。具体的な例では、これらの係数が 1 から様々に

なり得る。CBSの場合、そうした係数は用いられない。

MOS と基準MOS の比較

各種毒性学的エンドポイントおよび各種暴露シナリオに関する MOS の値は、物質別およびエンドポイント別の基準 MOS と比較される。MOS の値が基準 MOS を明確に上回れば懸念は生じないが、MOS の値が基準 MOS を明確に下回れば懸念が生じる。なお、評価のデフォルト係数では網羅されない、各種リスク関連の側面があると考えられる。こうした追加的な定性的側面については、リスク評価を実施する場合に慎重に検討し、結論の発見に適切な影響を及ぼすべきである。

臨界暴露量

同一ではあるがより直接的な結果をもたらす並行手順においては、調整された毒性に関する出発点を直接基準 MOS により除す。結果として、暴露量 (単位: mg/m^3 または $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$) が同定され、職業暴露量と比較する場合、判断の直接的な引き金として機能し得る。本リスク評価報告書の文脈では、この引き金となる値を「臨界暴露量」と称する。職業暴露量のシナリオでは関連する「臨界暴露量」より高値になる場合、懸念が示されることになる。

4.1.3.2.1 急性毒性

全身的影響 (吸入)

ヒトおよび動物において、吸入による急性暴露データは得られていない。動物の急性経口毒性はきわめて低いことが認められ、ラットおよびマウスについて報告された経口 LD_{50} 値は $5,000 \text{ mg}/\text{kg}$ 超であった。これらの急性毒性試験に関しては、 $2,100 \text{ mg}/\text{kg}$ において臨床徴候が認められなかった。

経路間の外挿には指定された不確実性があるため、急性毒性の評価には 28 日間吸入試験の結果の使用にも取り組むべきである。検討対象の CBS 粉塵の空気力学的直径 (MMAD) は $7.6 \mu\text{m}$ で、幾何標準偏差 (GSD) は $2.7 \mu\text{m}$ であった。これらの CBS 粒子の吸入は MMAD 約 $4 \mu\text{m}$ 未満の粒子に比べ減少することから、CBS 粒子径のこうした分布により、本試験の信頼性は限定される。

最高用量である $48 \text{ mg}/\text{m}^3$ 投与群では、有害な全身的影響は報告されなかった。一般に、急性毒性の閾値は、対応する亜急性毒性量より高値であると予測される。したがって、急性無毒性濃度 (NAEC) (ラット) は $48 \text{ mg}/\text{m}^3$ 超と想定される。暴露に関連するさらなる調整がなければ、本暴露量は、急性リスク評価の控えめな出発点として直接用いられる。

種間係数 2.5（残りの差）および種内係数 5 に基づくと、基準 MOS 12.5 が算出される。これに対応するヒトにおける急性吸入毒性の臨界暴露量を算出すると、約 4 mg/m^3 ($48/12.5$) になる。

本臨界暴露量 4 mg/m^3 と比較すると、両職業暴露シナリオに関するシナリオ別の暴露量は僅かに低い（シナリオ 1 : 2 mg/m^3 、シナリオ 2 : 1 mg/m^3 ）。さらに、選択されたアプローチは控えめなアプローチ（LOAEL の実験的検証なしで亜急性 NOAEL を使用）であるとみなされるため、急性吸入毒性に対する懸念はない（Table 4.14 参照）。

結論 ii

全身的影響（皮膚）

急性経皮毒性はきわめて低いとみなされる。ウサギの皮膚 LD₅₀ は $7,940 \text{ mg/kg}$ 超であると判定された。本投与量における致死性はなく、唯一報告された毒性の徴候は食欲不振および活動低下であった。21 日間皮膚試験（反復投与毒性の項参照）においても、ウサギに最大用量 $2,000 \text{ mg/kg}$ /日を投与したところ、全身毒性の徴候は認められなかった。本試験結果は、皮膚における急性リスク評価の暫定基準としても用いられることになる。

さらなる調整がなければ、適切な出発点として NOAEL $2,000 \text{ mg/kg}$ が用いられる。ウサギにおける種間調整のデフォルト係数は 2×2.5 であり、種内のばらつきの可能性は係数 5 になる。対応する基準 MOS は 25 ($2 \times 2.5 \times 5$) であり、対応する臨界暴露量を算出すると 80 mg/kg ($2,000/25$) になる。

両職業暴露シナリオの急性経皮毒性（Table 4.14 参照）については懸念されない。亜急性 NOAEL の使用は、急性リスク評価のきわめて控えめなアプローチであると想定されることから、両シナリオの皮膚における急性リスクはさらに低いとみなされる。

結論 ii

複合暴露

急性毒性（吸入、皮膚）の経路別の半定量的なリスク評価に関しては、急性毒性の複合リスク評価が主に吸入による暴露を引き金とし、皮膚暴露による有意な影響を受けないことは明確であるとみなされる。急性吸入毒性に関しては、複合暴露の懸念には至らない。

結論 ii

Table 4.14: Acute toxicity, systemic effects

	Inhalation			Dermal			Combined exposure		
Starting point for MOS calculation	48 mg/m ³			2,000 mg/kg/d			See text		
Reference MOS	12.5			25					
Critical exposure level	4 mg/m ³			80 mg/kg					
	Exposure (mg/m ³)	MOS	Conclusion	Exposure (mg/kg)	MOS	Conclusion			
1. Production of CBS	2	24	ii	0.6	3333	ii			ii
2. Use as a vulcanisation accelerator in the rubber industry	1	48	ii	3	667	ii			ii

4.1.3.2.2 刺激性および腐食性

皮膚、眼

市販品によるヒトパッチテストでは、CBS は皮膚刺激性を示していない。動物における試験では、CBS により軽微な皮膚および眼刺激性を生じた。認められた影響は、分類に足るとはみなされない。職場における皮膚および眼刺激性の懸念はない。

結論 ii

気道

気道刺激性に関する唯一の情報が、ラット 28 日間吸入試験から得られている (4.1.2.6 参照)。ラットが時に示した鼻刺激性は、発生率および重症度の観点から濃度と関連性があると思われた。この影響は通常暴露終了時に認められたが、その翌朝には認められなかった。本報告には、これらの局所的影響に関する詳細な情報は含まれていない。NOAEC および LOAEC を得ることはできない。かなり限定的な本情報に基づき、さらにはウサギ亜急性経皮毒性試験において CBS による刺激性の可能性を欠くことを考慮すると、試験対象の CBS 大気濃度の範囲では気道刺激性が軽度であると想定される。原則的に、さらに気道刺激性試験を行う選択肢がある。しかし、全身的影響 (4.1.3.2.4 参照) について具体的に得られている CBS 臨界暴露量 2 mg/m³ の遵守により、気道刺激性のリスクが効果的に低下することも想定されるため、詳細な試験が優先的に考慮されることはない。シナリオ 1 (CBS 生産) では、評価対象の最高暴露量は 2 mg/m³ である。気道刺激性および対応するリスクに関する今回の判定は、結論 i (保留) と示すのが適切であるとみなされる。

結論 i (保留)

4.1.3.2.3 感作性

皮膚

モルモットによる試験では感作性が検出されなかったが、51名を対象にCBS 70%調製液を用いたヒト反復傷害パッチテストでは、51名中5名に接触感受性が示された。さらに、接触皮膚炎患者の一部は、皮膚試験において、CBS 負荷に対し皮膚陽性反応を示した。これらのデータに基づくと、CBSは皮膚感作物質に分類され、影響閾値を予測できない。

アレルギー性接触皮膚炎は、深刻な健康問題であるとみなされる。化学工業（シナリオ 1）では、手袋の使用の大幅な受け入れが想定されるが、適切な手袋を用いても単純な皮膚接触は生じ得る。ゴム加工業（シナリオ 2）の場合、皮膚暴露は保護具未着用の作業員を対象に評価される。作業員の適切な保護手段があることから、シナリオ 1 の場合、皮膚感作性のリスクはシナリオ 2 より低い。ただし、入手可能なデータではNOAELを得られないため、両シナリオについて一般的な懸念が示される。

結論 iii

気道

呼吸器感作性に関する情報は得られていない。ヒト皮膚試験においてCBSがアレルギー性を示したことから、CBSにより呼吸器感作性がある程度生じ得ることを、確信をもって排除することはできない。しかし、ヒトの呼吸器感作性については具体的な症例報告がないことから、懸念は示されない。

結論 ii

4.1.3.2.4 反復投与毒性

皮膚接触による局所的影響

ウサギを対象に最大用量 2,000 mg/kg/日を用いたある亜急性経皮毒性試験では、CBS 特異的な全身のおよび局所的影響は認められなかった。こうした結果に基づくと、反復皮膚暴露を基準とする皮膚一次刺激性については結論 ii に至る。ただし、CBSによる皮膚感作性の可能性があることから、急性および反復皮膚暴露は回避される必要があることを認識すべきである。

結論 ii

吸入による局所的影響

吸入による局所的影響について入手可能な唯一の情報、既に第 4.12 項に記述されている。本項に関しては、吸入による局所的影響にも結論 i (保留) が導かれている。

結論 i (保留)

反復投与毒性に関する全身的影響

RDT のリスク特性に用いられる関連する実験研究結果は、Table 4.1.3.2.A に要約されている（「各種暴露経路による吸収およびバイオアベイラビリティ」の項参照）。経口経路による試験のみ、実験において影響閾値（経口 NOAEL : 80 mg/kg/日、経口 LOAEL : 250 mg/kg/日）になったことを強調するのは妥当である。皮膚および吸入経路の暴露の場合、試験対象の最高用量では有害作用が生じなかった。こうした理由により、ラット亜急性経口投与試験の結果は、RDT のリスク特性には特に適している。

吸入による全身的影響

内部用量の出発点の算出は、ラット経口投与試験に基づいている。経口経路では、リスク特性について吸収を 100%とすることが考慮される。したがって、経口 NOAEL 80 mg/kg/日は内部用量の出発点 80 mg/kg/日に変換される。

吸入による吸収を 100%と想定すると、適切な吸入用量は内部用量の出発点 80 mg/kg/日と同一である。吸入用量 80 mg/kg/日を係数 0.38 m³/kg（ラットの 8 時間呼吸量）で除し、係数 6.7/10（活動により促進される作業員の呼吸量の差）を乗じる。これにより、吸入に関する出発点 141 mg/m³（80 × 1/0.38 × 6.7/10）が得られる。

基準 MOS の同定には、種間差・種内差および持続期間の頻度の差に関する調整係数が適用される。種間差のデフォルト係数は 2.5（異種間物差し法の係数を既に無条件に適用）、種内差（作業員）のデフォルト係数は 5 である。デフォルト係数 6 を用いて、短期暴露および慢性暴露の閾値に差が生じる可能性について調整する。したがって、基準 MOS の算出結果は 75（2.5 × 5 × 6）となる。経口投与試験の結果に基づくと、職場における吸入の臨界暴露量は 2 mg/m³（141/75）と同定される。

比較のため、亜急性吸入試験の結果を対応する吸入の臨界暴露量に次のとおり変換する。ラットを対象に CBS 濃度 4.3、14.4、48 mg/m³ を 6 時間/日で 5 日/週暴露させた。試験対象の最高濃度における有害作用はなかった。実験における NOAEC 48 mg/m³ には、(1) 実験における吸入期間 6 時間/日と作業日の平均期間 8 時間/日との差を明らかにするため、係数 6/8 により適応させ、(2) 活動により促進される作業員の呼吸量の差について係数 6.7/10

を乗じる。これにより、調整された吸入に関する出発点 24 mg/m^3 ($48 \times 6/8 \times 6.7/10$) が得られる。基準 MOS が 75 ($2.5 \times 5 \times 6$) の場合、対応する吸入暴露量は 0.3 mg/m^3 ($24/75$) と同定される。

(吸入経路による試験ではなく) 経口投与試験が実験において影響閾値になったこと、また、亜急性吸入試験の信頼性が限定的であること(「吸入による局所的影響」の項参照)から、リスク特性には吸入の臨界暴露量 2 mg/m^3 が考慮される。境界上の状況ではあるが、シナリオ 1 (暴露量 2 mg/m^3 による CBS 生産) には懸念が示される。CBS を加硫促進剤として用いる場合 (シナリオ 2)、リスク特性には暴露量 1 mg/m^3 が考慮される。この値は、少量が市販されている粉末状の CBS に言及したものである。一方、業界の情報によれば、CBS は主に粉塵抑制型にして用いられ、暴露量は 0.6 mg/m^3 となる (4.1.1.2 参照)。本暴露情報に基づくと、吸入の臨界暴露量 2 mg/m^3 と比較した場合、シナリオ 2 については結論 ii が適切であるとみなされる。対応する MOS の値については Table 4.15 を参照されたい。

結論 iii

皮膚暴露による全身的影響

CBS の皮膚におけるリスク評価には、ウサギを対象にした試験 1 件が入手可能である。実験動物には 125、500、2,000 mg/kg/日に 6 時間/日で 21 日間毎日暴露させた。用量依存的な全身的影響は認められなかった。皮膚に関する NOAEL 2,000 mg/kg/日 が得られたが、「真の NOAEL」は 2,000 mg/kg/日超である可能性があることに留意されたい。皮膚におけるリスク評価では、本ウサギ皮膚試験の結果を棄却する明白な理由はない。本皮膚試験は、(ウサギに対する) 皮膚暴露が (ラットに対する) 経口投与より有意に影響が小さいことを示している (Table 4.12 および対応する考察の項参照)。

実験動物と作業員の暴露期間には、1 日当たり (時間/日) および 1 週当たり (日/週) に差がみられる。1 日当たりの暴露時間 (6/8) および 1 週当たりの暴露期間 (7/5) のこうした差について、相互のバランスを取る。MOS の算出では、実験における NOAEL 2,000 mg/kg/日を直接出発点として用いる。

基準 MOS の算出には、種間係数 5 (ウサギとヒトとの代謝率の尺度については係数 2、残りの種間差については 2.5)、種内係数 5 を用いる。さらに、期間調整には係数 6 (亜急性対慢性) を適用する。

全体で基準 MOS 150 ($5 \times 5 \times 6$) が得られる。対応する皮膚の臨界暴露量を算出すると、 13 mg/kg/日 ($2,000/150$) になる。ここで算出された皮膚の臨界暴露量には定量的に考慮されない因子と、逆方向の影響を及ぼすことになる因子の 2 つがあることに留意すべきである。

すなわち、(1) ウサギの場合、実際の皮膚に関する NOAEL は 2,000 mg/kg/日超である可能性があること、(2) 体表面積当たりより低用量の皮膚に関する NOAEL は、試験対象の体表面積当たり高用量の場合より低くなる可能性があることである。職場における皮膚の最高暴露量は 3 mg/kg/日である (シナリオ 2)。上記概要の考察に基づくと、シナリオ 1 (CBS 生産) およびシナリオ 2 (加硫促進剤としての使用) とともに懸念は生じない。MOS の値については Table 4.15 を参照されたい。

結論 ii

複合暴露による全身的影響

複合暴露による全身的影響の評価は、ラット亜急性経口投与試験および対応する内部用量の算出結果 (内部用量の NOAEL および総体内負荷量) に基づいている。

(経口データに基づく) 内部用量の出発点は 80 mg/kg/日である。基準 MOS は 300 (種間差 4 × 2.5、種内差 5、期間調整 6) と算出される。対応する内部用量の臨界暴露量は 0.27 mg/kg/日 (80/300) である。両シナリオの総体内負荷量は、外部用量の暴露量、ならびに吸入による全身利用能 100%、および皮膚接触による全身利用能 10%の想定から算出される (Table 4.13)。内部用量の臨界暴露量 0.27 mg/kg/日と、両職業暴露シナリオの体内負荷量 (0.36、0.44 mg/kg/日) との比較から、複合暴露による懸念が示される。両シナリオの懸念は境界上にあると認識される。

結論 iii

Table 4.15: Repeated dose toxicity, systemic effects

	Inhalation			Dermal			Combined Exposure		
Starting point for MOS calculation	141 mg/m ³			2,000 mg/kg/d			80 mg/kg/d (internal)		
Reference MOS	75			150			300		
Critical exposure level	2 mg/m ³			13 mg/kg/d (external)			0.27 mg/kg/d (internal)		
	Exposure (mg/m ³)	MOS	Conclusion	Exposure (mg/kg/day)	MOS	Conclusion	Exposure (mg/kg/day)	MOS	Conclusion
1. Production of CBS	2	71	iii	0.6	3,330	ii	0.36	222	iii ⁽¹⁾
2. Use as a vulcanisation accelerator in the rubber industry	1	141	ii	3	667	ii	0.44	182	iii

⁽¹⁾conclusion iii already results from inhalation exposure

4.1.3.2.5 変異原性

入手可能なデータに基づくと、CBS には変異原性に関連する証拠がない。このことは、加水分解物である MBT および CHA の変異原性データにより裏付けられる。

結論 ii

4.1.3.2.6 癌原性

CBS によるマウス長期試験 2 件では、CBS の癌原性の可能性について証拠が示されなかった。CBS 加水分解物 (MBT および CHA) による実験研究結果 (マウス、ラット) では、いずれも発癌作用を生じなかった。これらの実験データに基づくと、癌原性に関する職業リスクは予測されない。

結論 ii

4.1.3.2.7 生殖毒性

受胎能力への影響

リスク特性にはラットの精巣毒性に関する NOAEL 218 mg/kg/日が用いられる。精巣毒性が

ヒトの受胎能力障害をもたらすおそれがあるからである。ラットの精巣に関する毒性影響は、CBS 自体とその代謝物である CHA 双方の経口投与後に認められた。CBS については、ラットを対象にした受胎能試験はない。ラットの精巣毒性に関する NOAEL (218 mg/kg/日) は、ラットの一般的な亜急性毒性に関する NOAEL (80 mg/kg/日) より高い。

吸入

内部用量の出発点の算出は、精巣毒性に関するラット経口投与試験に基づいている。リスク特性に関しては、経口経路による吸収を 100%とすることが考慮される。したがって、経口投与に関する NOAEL 218 mg/kg/日を直接変換して、内部用量の出発点である 218 mg/kg/日とする。

精巣毒性に関する内部用量の NOAEL は NOAEC (ラット、単位: mg/m³) に変換される。吸入による全身利用能を 100%と想定する。内部用量の NOAEL 218 mg/kg/日を係数 0.38 m³/kg (ラットの 8 時間呼吸量) で除し、係数 6.7/10 (活動により促進される作業員の呼吸量の差) を乗じる。これにより、調整されたラット NAEC 384 mg/m³ (218 × 1/0.38 × 6.7/10) が得られる。

基準 MOS の同定に関しては、種間係数 2.5 (残りの差) および種内係数 5 を用いる。したがって、基準 MOS 12.5 (5 × 2.5) が得られる。対応する吸入の臨界暴露量を算出すると、31 mg/m³ (384/12.5) になる。

シナリオ 1 の最高暴露量は 2 mg/m³ である。吸入の臨界暴露量 31 mg/m³ と比較すると、両シナリオ (CBS 生産および加硫促進剤としての使用) とも懸念は示されない。

結論 ii

皮膚接触

CBS に関する亜急性試験 (ウサギ、皮膚) では、一般的な NOAEL が 2,000 mg/kg/日であることを示した。ただし、皮膚接触による精巣毒性の NOAEL/LOAEL については、実験による具体的な情報がない。

皮膚経路が受胎能力障害に及ぼすリスク特性については、RDT の場合と同じ経路別の強度の差があること、また、経口経路による一般的な毒性と精巣毒性との関係は皮膚接触においても妥当であることが想定される。皮膚接触による全身利用能を 10%と想定していることから、内部用量の NOAEL (生殖毒性) 218 mg/kg/日は、皮膚に関する外部用量の出発点 2,180 mg/kg/日 (218 × 10) に相当する。

基準 MOS 50 は、標準的な種間係数 4×2.5 と種内係数 5 からなる。対応する皮膚の臨界暴露量を算出すると、44 mg/kg/日 (2,180/50) になる。両暴露シナリオによる皮膚暴露が比較的少ないことから、職場における受胎能力障害のリスクは示されない (Table 4.16 の MOS の値を参照)。

結論 ii

複合暴露

複合暴露のリスク評価についても、内部用量の NAEL 218 mg/kg/日が出発点とされる。基準 MOS 50 は、皮膚におけるリスク評価の場合と同じである。対応する内部用量の臨界暴露量を算出すると 4.4 mg/kg/日 (218/50) となり、本数値と体内負荷量算出結果を比較することになる。複合暴露に関する付加的な懸念はない (Table 4.16 の MOS の値を参照)。

結論 ii

Table 4.16: Fertility impairment

	Inhalation			Dermal			Combined		
Starting point for MOS calculation	384 mg/m ³			2,180 mg/kg/d			218 mg/kg/d (internal)		
Reference MOS	12.5			50			50		
Critical exposure level	31 mg/m ³			44 mg/kg/day			4.4 mg/kg/d (internal)		
	Exposure (mg/m ³)	MOS	Conclusion	Exposure (mg/kg/day)	MOS	Conclusion	Internal body burden (mg/kg/day)	MOS	Conclusion
1. Production of CBS	2	192	ii	0.6	3,663	ii	0.36	606	ii
2. Use as a vulcanisation accelerator in the rubber industry	1	384	ii	3	727	ii	0.44	495	ii

発生毒性

CBS によるラット発生毒性試験では、特定の胚・胎児毒性、催奇形性の可能性は示されていない (詳細な情報については第 4.1.2.9 項参照)。胎児の成長遅滞は、母動物における体重増加の有意な抑制 (15~30%) を伴う投与量において専ら認められた。母体毒性および発生毒性に関する実験における NOAEL の考察 (第 4.1.2.9.3 項参照) に基づくと、発生毒性の最

低 NOAEL 70 mg/kg/日はきわめて控えめなアプローチである。

特定の発生障害リスクが予測されないことから、発生毒性に関する具体的な懸念は示されない。

結論 ii

4.1.3.2.8 作業員に関するリスク特性の要約

CBS による全身毒性について、各種投与経路（経口、皮膚、吸入）により検討してきた。経口経路の投与による亜急性毒性試験のみ、NOAEL 80 mg/kg/日において有害作用を生じた。

ウサギ亜急性経皮毒性試験において、試験対象の最高投与量（2,000 mg/kg/日）では有害作用が生じなかった。皮膚におけるリスク評価は、本ウサギ亜急性経皮毒性試験の結果か、皮膚による全身利用能 10%の想定を併用した亜急性経口投与毒性データのいずれかに基づいている。10%の値の正当性については、第 4.1.3.2 項（4.1.3.2.1 の前に当たる「各種暴露経路による吸収およびバイオアベイラビリティ」の項）を参照されたい。

ラット亜急性吸入試験においても、試験対象の最高投与量（48 mg/m³）での有害作用は生じなかった。対応する吸入用量（14 mg/kg/日、Table 4.1.3.2.A 参照）は、経口 NOAEL 80 mg/kg/日未満である。試験対象の粒子径の分布により粒子の吸入性が低下するため、実際の吸入用量はさらに少ないとみなされる。CBS 吸入データの妥当性が限定的であることから、吸入暴露のリスク評価は、吸入による吸収 100%の想定を併用した亜急性経口投与毒性データに基づいている。

ラット 28 日間吸入試験における気道刺激性の僅かな情報（第 4.1.2.6 項参照）に基づくと、試験対象の CBS 濃度範囲における気道刺激性は軽度であると想定される。全身的影響（4.1.3.2.4 参照）について具体的に得られている CBS 臨界暴露量 2 mg/m³の遵守により、気道刺激性のリスクが効果的に低下すると想定されるため、詳細な試験が優先的に考慮されることはない。こうした考察に基づき、気道の局所的影響については結論 i（保留）が導かれた。

CBS のエンドポイント別かつシナリオ別の結論について、Table 4.17 に要約する。少なくとも一方の職業暴露シナリオに懸念が示される場合には、結論 iii が得られる。

Table 4.17: Summary on occupational risk assessment

Toxicological endpoints		General conclusion	Exposure Scenarios
Acute toxicity	inhalation	ii	
	dermal	ii	
	combined	ii	
Irritation/ Corrosivity	dermal	ii	
	eye	ii	
	acute respiratory tract	i (on hold)	
Sensitisation	skin	iii	1, 2
	respiratory	ii	
Repeated dose toxicity	inhalation, local	i (on hold)	
	inhalation, systemic	iii	1
	dermal, local	ii	
	dermal, systemic	ii	
	combined, systemic	iii	1 ⁽¹⁾ , 2
Mutagenicity		ii	
Carcinogenicity		ii	
Fertility impairment	inhalation	ii	
	dermal	ii	
	combined	ii	
Developmental toxicity	inhalation	ii	
	dermal	ii	
	combined	ii	

(1) conclusion iii already results from inhalative exposure, therefore no specific concern for the combined exposure scenario is indicated

全身的影響に関しては、シナリオ1（CBS生産）の場合、反復投与毒性（吸入）が懸念される。エンドポイント別の最低臨界暴露量は 2 mg/m^3 であり、この値は反復吸入による全身的影響について得られている（Table 4.18）。本暴露量は、職業暴露限界確立の基準として用いるべきである。本基準値の遵守により、気道刺激性のリスクが効果的に最小化され得ることも想定される。

皮膚接触では一般的な全身的影響に関する懸念はないが、CBSによる皮膚感作性の可能性はあることから、皮膚アレルギー反応を誘発するおそれがある。皮膚感作性に関しては、すべての皮膚暴露シナリオについて一般的な懸念が示されるが、定常的な抑制措置が実施されるため、対応するシナリオ1（CBS生産）の懸念は比較的低い。

Table 4.18: Ranking of CBS health risks for workers (inhalation)

Exposure Scenario		Exposure level in mg/m ³	Repeated dose toxicity, systemic	Fertility impairment			
			Critical exposure level in mg/m ³				
		2	31				
1	Production of CBS	2	iii	ii			
2	Use as a vulcanisation accelerator in the rubber industry	1	ii	ii			

4.1.3.3 消費者

本化学物質に対する消費者暴露は無視できるとみなされる。

したがって、急性毒性、刺激性、腐食性、感作性、反復投与毒性、変異原性、癌原性、生殖毒性に関するヒト健康リスクは無視できるとみなされる。

4.1.3.3.1 急性毒性

4.1.3.3.2 刺激性および腐食性

4.1.3.3.3 感作性

4.1.3.3.4 反復投与毒性

4.1.3.3.5 変異原性

4.1.3.3.6 癌原性

4.1.3.3.7 生殖毒性

4.1.3.3.8 消費者に関するリスク特性の要約

本化学物質に対する消費者暴露は無視できるとみなされる。

したがって、急性毒性、刺激性、腐食性、感作性、反復投与毒性、変異原性、癌原性、生殖毒性に関するヒト健康リスクは無視できるとみなされる。

結論 ii

現在のところ、詳細な情報および／または試験ならびに既に適用されている以上のリスク軽減手段は必要ない。

4.1.3.4 ヒト環境暴露

4.1.3.4.1 大気暴露

局地的な間接暴露に大気排出が寄与すること（4.1.1.4、Table 4.3 参照）は、リスク特性上無視できるとみなされる。

4.1.3.4.2 食品および水経由の暴露

ヒト環境暴露の予測値は、第 4.1.1.4 項（Table 4.3）に要約されている。局地におけるシナリオでは、1 日当たりの総摂取量 2.45×10^{-2} mg/kg 体重/日が算出された。主に寄与するのは用量_魚、用量_{葉物野菜}、用量_{根菜}で、経口経路の割合はそれぞれ 15.3%、46.3%、34.8%である。地域的な暴露は無視できると予測され得る。

暴露と影響の比較

間接的な環境暴露に起因する CBS のヒト健康リスクの可能性について検討する場合、懸念される主要な領域には、反復投与毒性、変異原性、癌原性、生殖毒性が挙げられると考えられる。

局地における暴露シナリオの MOS

反復投与毒性（動物における経口投与試験）

強制経口投与毒性試験において、Crj:CD (SD) ラット群（6 匹/性/群）を対象に CBS 用量 0、25、80、250、800 mg/kg 体重/日により連続 28 日間検討した（化学物質点検推進委員会, 1997c, 4.1.2.6 参照）。CBS に関連する影響が 250 mg/kg 体重/日以上雄雌ラットに認められた（雄雌両ラットの血液凝固障害の徴候、および雄ラットの腎臓近位尿細管上皮の硝子滴）。雄雌両動物とも 80 mg/kg 体重/日（全身的影響に関する NOAEL）では、CBS に関連する毒性影響との関係を認めなかった。Sprague-Dawley CD ラットを対象にした 28 日間混餌投与試験から、体重増加の抑制および摂餌量の減少に基づき、NOAEL 約 250 mg/kg 体重/日を得ることができた（Monsanto 1980）。本試験には、血液生化学的検査、血液学的検査、組織病理学的検査に関するデータが欠けている。

Wistar ラットを対象にした発生試験から、母動物に関する NOAEL 7.1 mg/kg 体重/日（飼料中 CBS 0.01%）が、69.6 mg/kg 体重/日（飼料中 CBS 0.1%）における体重増加の抑制に基づいて得られた（Ema et al., 1989）。

安全マージン (MOS)

以下、CBS の反復投与毒性のデータベースについて考察し、そのエンドポイントの MOS の適切性について結論を述べる。

- データベース全体の信頼性

リスク特性化の実施に向け考慮されるデータは、TGD に照らした信頼性、妥当性、完全性について評価されている。データは、ピアレビュー誌に公表されたものか、私報の場合、詳細が十分に述べられ国際的に認識されたガイドラインおよび GLP に従って所轄官庁に提出されたものとした。

すべての試験の所見は原則的に矛盾しないため、その判定はデータベースに基づいて行える（第 4.1.2.6、4.1.2.9.2、4.1.2.9.3 項参照）。

信頼性の限定を想定する理由はない。

- 実験データのばらつきに起因する不確実性

上述の諸試験により、CBS から、ラットを対象にした重度の毒性に関する NOAEL の結論を下すことができる。各種試験の主要な所見（4.1.2.6 および 4.1.2.9.2 参照）は、現在の試験ガイドラインの遵守が完全ではないものの、良好な一貫性を示した。

ただし、現時点では、Ema et al. (1989) の混餌投与による発生試験において、体重増加の抑制に関する LOAEL が 69.6 mg/kg 体重/日という予期しない低値である妥当な説明はない（4.1.2.9.2 参照）。それ以外の 2 件の強制経口投与による発生毒性試験、ならびに上記報告された強制経口投与および混餌投与による 28 日間反復投与毒性試験は、一貫してこれより顕著に高い LOAEL の値を示した。さらに、Ema et al. (1989) の試験において、体重増加の抑制は用量反応を示さず、他の 2 件の発生試験および上記報告による反復投与毒性試験では、各投与量において体重増加の抑制が認められなかった。したがって、Ema et al. (1989) の試験で母動物にみられた低値の NOAEL は、リスク特性という目的には用いられないことになる。

よって、きわめて小規模な特定の不確実性が残っていると考えられ、その不確実性は境界上の状況にあるとみなすべきである。

- 種内および種間のばらつき

CBS の体内動態データについては、最新の方法を適用しても種内および種間のばらつきを算出できない。

- 用量反応関係

特別な懸念を想定する理由はない。

- 影響の性質および重症度

ラットを対象に CBS を 28 日間経口投与したところ、雄雌両ラットの血液凝固障害の徴候がもたらされた。こうした作用は、健康に重度の影響を及ぼすとみなされる。動物実験において示された影響が試験対象の動物種に限定されるため、ヒトとの関連性がないと想定する理由はない。

- 暴露（経路、期間、頻度、パターン）に関する差

（吸収を 100%と想定した場合の）1 日当たりの推定総摂取量と、ある 28 日間試験の経口 NOAEL とが比較される。本手順から特別な懸念を生じ得ると想定する理由はない。

- 定量および／または定性暴露情報が適用されるヒト集団

暴露シナリオに続き、高齢者および小児に特別なリスクを想定する理由はない。

- その他の要因

固有の高い安全マージンを要する既知の要因は他にない。

局地における暴露シナリオの MOS

1 日当たりの摂取量は 0.0245 mg/kg 体重/日と算出された。

暴露量	0.0245 mg/kg 体重/日
および	
経口 NOAEL	80 mg/kg 体重/日

との間の安全マージンは、十分であると判断される。したがって、反復投与による影響について、CBS には局地における間接的な環境暴露に関する懸念はないとみなされる（結論 ii）。

ii) 現在のところ、詳細な情報および／または試験ならびに既に適用されている以上のリスク軽減手段は必要ない。

変異原性

CBS は、各種ネズミチフス菌株および 1 酵母株を採用した遺伝子突然変異試験において陰

性であり、マウスリンパ腫試験でも陰性であった。ある *in vitro* 染色体異常試験では、染色体異常誘発の可能性の弱い証拠を示した。唯一の(胚・胎児死亡に関する) *in vivo* 試験では、不十分なデータ報告のため適切に評価できない。CBS には、変異原性に関連する証拠がない(結論 ii)。このことは、CBS 加水分解物としての MBT および CHA の遺伝毒性データにより裏付けられる。

- ii) 現在のところ、詳細な情報および/または試験ならびに既に適用されている以上のリスク軽減手段は必要ない。

癌原性

CBS に関する 2 件の長期試験では、マウスを対象に CBS 用量 95.3 mg/kg 体重/日(時間加重平均用量)を投与しても、癌原性はないことが示された。さらに、CBS 加水分解物である MBT とシクロヘキシルアミン双方の長期経口投与による癌原性試験の結果から、MBT とシクロヘキシルアミンの双方は、ラットおよびマウスに癌原性がないことを明確に示した。MBT は、マウスおよび雄ラットに用量 750 mg/kg 体重/日、雌ラットに用量 350 mg/kg 体重/日を投与しても、癌原性を示さない。CHA は、それぞれラットに用量最大 440 mg/kg 体重/日、マウスに最大 500 mg/kg 体重/日投与しても、癌原性を示さない。

安全マージンは、B6C3F1 マウスを対象にした 107 週間吸入試験(化学工業毒性学研究所 [CIIT] 1993)由来データに基づく NOAEL 95.3 mg/kg 体重/日と、1 日当たりの摂取量 0.0245 mg/kg 体重/日との間で求められる。MOS は、局地における間接的な環境暴露に関して、腫瘍形成の懸念はないと結論を下すのに十分であると判断される(MOS: 約 3900、結論 ii)。

- ii) 現在のところ、詳細な情報および/または試験ならびに既に適用されている以上のリスク軽減手段は必要ない。

生殖毒性

受胎能力への影響

ラット 28 日間反復経口投与毒性試験 1 件、ならびに代謝物である MBT およびシクロヘキシルアミンによる複数の反復投与試験から、生殖器に関する毒性データが入手可能である。MBT の場合、生殖器に関する毒性ならびに生殖の可能性および能力に関する機能障害は示されない。ラットの精巣に関する毒性影響は、CBS 自体とその代謝物である CHA 双方を経口投与後に認められた。所見として、精細管萎縮、間質細胞過形成、精子形成の減少、精巣の絶対および相対重量の変化が認められた。CBS の場合、ラットを対象にした受胎能力障害に関する試験は得られていない。精巣毒性に関する NOAEL (218 mg/kg/日)は、Gaunt

et al. (1976) が行った CHA によるラット試験から得られ、ラットの一般的な亜急性毒性に関する NOAEL (80 mg/kg/日、4.1.2.6 参照) より高い。

安全マージン (MOS)

MOS の測定に関しては、次の側面に考慮し留意した。

- 実験データのばらつきに起因する不確実性

考慮しなければならない重大な不確実性を想定する理由はない。CBS に関するすべての試験またはその代謝物である CHA の所見には矛盾がない (4.1.2.9.3 参照)。

- データベース全体の信頼性

信頼性がないことを想定する理由はない。

- 種内および種間のばらつき

CBS の体内動態データについては、最新の方法を適用しても種内および種間のばらつきを算出できない。

- 用量反応関係

組織病理学的変化は、反復投与試験の一部においてきわめて重篤であり、急勾配の用量反応曲線となった。

- 影響の性質および重症度

すべての試験において、精巣に関する影響が認められたのは、摂餌量の減少および/または体重増加の抑制ももたらす投与量のみであった。一方、並行飼育法の対照群を含む試験から、精巣に関する影響は、単に実験動物の全体的な障害に続発するのではなく、CHA の投与に直接起因することが明確にされた。ただし、Gaunt et al. (1974、1976) および Mason et al. (1977) の試験では、CHA を投与された雄のほとんどで受胎能力が維持されたことから、CHA の投与に関連する精巣の変化により、ラットの生殖の可能性および能力に明白な変化が生じることはなかった。それでも、この結果をヒトに当てはめてはならない。

- 暴露 (経路、期間、頻度、パターン) に関する差

吸収率を 100%と想定した場合の 1 日当たりの推定総摂取量と、受胎能力に関する経口 NOAEL 218 mg/kg 体重/日とが比較される。本手順から特別な懸念を想定する理由はない。

一定量および／または定性暴露情報が適用されるヒト集団

小児に特別なリスクを想定する理由はない。

- その他の要因

固有の安全マージンを要する既知の要因は他にない。

局地における暴露シナリオのMOS

1日当たりの摂取量は0.0245 mg/kg 体重/日と算出される。

暴露量	0.0245 mg/kg 体重/日
および	
(経口) NOAEL	218 mg/kg 体重/日

との間の安全マージンは、急勾配の用量反応を考慮しても十分であると判断される。したがって、受胎能力への影響について、CBS には局地における間接的な環境暴露に関する懸念はないとみなされる (結論 ii)。

ii) 現在のところ、詳細な情報および／または試験ならびに既に適用されている以上のリスク軽減手段は必要ない。

発生毒性

CBS による複数のラット経口発生毒性試験では、特定の胚・胎児毒性および催奇形性の可能性は示されなかった。胎児の成長遅滞は、妊娠中の母動物における体重増加の有意な抑制 (15~30%) を伴う投与量において専ら認められた。母体毒性および発生毒性に関する実験における NOAEL の考察 (4.1.2.9.3 参照) に基づくと、リスク特性には、70 mg/kg 体重/日という値 (Ema et al., 1989) が発生毒性に関する NOAEL として用いられることになる。

安全マージン (MOS)

MOS の測定に関しては、次の側面に考慮し留意した。

- 実験データのばらつきに起因する不確実性

考慮しなければならない重大な不確実性を想定する理由はない。すべての試験の所見には

矛盾がない (4.1.2.9.3 参照)。

- データベース全体の信頼性

信頼性がないことを想定する理由はない。

- 種内および種間のばらつき

CBS の体内動態データについては、最新の方法を適用しても種内および種間のばらつきを算出できない。

- 用量反応関係

特別な懸念を想定する理由はない。

- 影響の性質および重症度

雄雌胎児の体重および胎盤重量の有意な減少が、最高投与量である 289 mg/kg 体重/日において認められた。しかし、CBS に関連する特定の胚・胎児毒性および／または催奇形性の可能性は、入手可能な試験からは示されなかった。

- 暴露（経路、期間、頻度、パターン）に関する差

吸収率を 100%と想定した場合の 1 日当たりの推定総摂取量と、発生毒性に関する経口 NOAEL 70 mg/kg 体重/日とが比較される。本手順から特別な懸念を想定する理由はない。

- 定量および／または定性暴露情報が適用されるヒト集団

小児に特別なリスクを想定する理由はない。

- その他の要因

固有の安全マージンを要する既知の要因は他にない。

局地における暴露シナリオの MOS

摂取量は 0.0245 mg/kg 体重/日と算出される。

暴露量	0.0245 mg/kg 体重/日
および	
(経口) NOAEL	70 mg/kg 体重/日

との間の安全マージンは、十分であると判断される。したがって、発生に及ぼす影響について、CBS には局地における間接的な環境暴露に関する懸念はないとみなされる (結論 ii)。

- ii) 現在のところ、詳細な情報および/または試験ならびに既に適用されている以上のリスク軽減手段は必要ない。

地域における暴露シナリオのMOS

地域におけるシナリオでは暴露が無視できることを考慮すると、地域における間接的なヒト環境暴露に起因する反復投与毒性、変異原性、癌原性、生殖毒性に関する懸念はないと考えられる (結論 ii)。

- ii) 現在のところ、詳細な情報および/または試験ならびに既に適用されている以上のリスク軽減手段は必要ない。

4.1.3.4.3 環境暴露に関するリスク特性の要約

ヒト環境暴露の推定値に従うと、局地および地域における間接的な CBS 暴露に関する懸念はない。

結論 ii

現在のところ、詳細な情報および/または試験ならびに既に適用されている以上のリスク軽減手段は必要ない。

4.1.3.5 複合暴露

[文章を挿入のこと。複合暴露の評価の実施が適切か、特に環境暴露と同程度の規模の消費者暴露を考慮する場合には、検討を要す。]