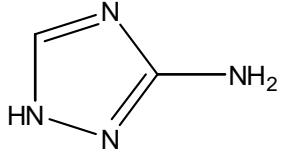


化学物質安全性(ハザード)評価シート

整理番号	2000 - 33	官報公示 整理番号	5 - 602(化審法：指定化学物質) 1 - 19(化学物質管理促進法)	CAS 番号	61 - 82 - 5
名 称	3-アミノ-1H-1, 2, 4-トリアゾール 別名：アミトロール 3-アミノ-s-トリアゾール 3-アミノトリアゾール		構造式		
分子式	C ₂ H ₄ N ₄		分子量	84.08	
市場で流通している商品(代表例) ¹⁾ 純 度 : 97%以上 不純物 : アミノグアニジン、水 添加剤または安定剤：無添加					
1. 物理・化学的性状データ 外 観：無色固体 ²⁾ 融 点：159 ^{2, 3)} 沸 点：文献なし 引 火 点：文献なし 発 火 点：>225 ⁴⁾ 爆発限界：文献なし 比 重：d ₄ ²⁰ 1.138 ⁵⁾ 蒸気密度：2.90(空気 = 1) 蒸 気 圧：<0.001 Pa(<7.5 × 10 ⁻⁶ mmHg)(20) ⁵⁾ 分配係数：log Pow ; -1.48(計算値) ⁶⁾ 加水分解性：加水分解を受けやすい化学結合なし 解離定数：文献なし スペクトル：主要マススペクトルフラグメント m/z 84(基準ピーク, 1.0)、29(0.74)、57(0.54) ⁷⁾ 吸脱着性：土壌吸着係数 K _{oc} ; 110 ⁵⁾ 粒度分布：文献なし 溶 解 性：3-アミノ-1H-1, 2, 4-トリアゾール/水 ; 280 g/L(20) ⁴⁾ メタノール、クロロホルム、エタノール、エーテル、アセトンなどの有機溶媒に易溶 ³⁾ 換算係数：該当せず					

2. 発生源・暴露レベル

製造量等：平成 10 年度 30 t (製造 0 t 輸入 30 t)⁸⁾

放出・暴露量：文献なし

用途：分散染料原料、写真薬中間体、樹脂硬化剤原料、除草剤⁹⁾

3. 環境運命

1) 分解性

好氣的

難分解¹⁰⁾(化審法)

試験期間	被験物質	活性汚泥
4 週間	100 mg/L	30 mg/L
BOD から算出した分解度		
0%		

OECD テストガイドライン 304A(土壌中での本質的分解性試験)により 5 日間で 66% 分解されたとの報告がある(濃度：3.37 ppm、温度：25)⁴⁾。

嫌氣的

報告なし。

非生物的

OH ラジカルとの反応性

対流圏大気中での半減期は 3.8 日(25)と計算されている⁵⁾。

2) 濃縮性

低濃縮¹⁰⁾(化審法)

脂質含量	試験期間	
4.6% (Av.)	6 週間	
	試験濃度	濃縮倍率
第 1 区	2 mg/L	< 0.3
第 2 区	0.2 mg/L	< 3.1

3) 環境分布・モニタリングデータ¹¹⁾

実施 年 度 (昭)	検出例と検出範囲			
	水質 ppb	底質 ppb	魚類 ppm	その他
	B/A 検出範囲 (検出限界)	B/A 検出範囲 (検出限界)	B/A 検出範囲 (検出限界)	B/A 検出範囲 (検出限界)
59	0/24 - (4)	0/24 - (5~20)	調査データなし	調査データなし

4. 生態毒性データ

分類	生物名	LC ₅₀ (mg/L) (暴露時間)	EC ₅₀ (mg/L) (暴露時間)：影響指標	毒性区分* ¹²⁾
藻類	<i>Scenedesmus subspicatus</i> ¹³⁾ (セネデスムス)		2.3(96-h)：増殖阻害	急性カテゴリー2に相当
甲殻類	<i>Daphnia magna</i> ^{4, 14)} (オオミジンコ) <i>Daphnia magna</i> ⁴⁾ (オオミジンコ)		30(48-h)：遊泳阻害 0.2(24-d)：繁殖(NOEC)	急性カテゴリー3に相当
魚類	<i>Oncorhynchus mykiss</i> ¹⁴⁾ (ニジマス) <i>Lepomis macrochirus</i> ^{5, 14)} (ブルーギル) <i>Poecilia reticulata</i> ¹⁴⁾ (グッピー)	65(96-h) 100(48-h) 410(96-h)		急性カテゴリー3に相当 急性カテゴリー3に相当(暴露時間が異なる) 分類基準外

*：OECD分類基準に基づく区分

5. ほ乳動物毒性データ

1) 急性毒性^{5, 15, 16, 17)}

	マウス	ラット
経口 LD ₅₀	11,000 mg/kg	2,500-5,000 mg/kg
吸入 LC ₅₀	-	-
経皮 LD ₅₀	-	>2,500 mg/kg
静脈内 LD ₅₀	5,000 mg/kg	-
腹腔内 LD ₅₀	5,470 mg/kg	-
皮下 LD ₅₀	5,540 mg/kg	-

ネコ及びイヌに投与した実験(用量、経路不明)で呼吸困難、運動失調、下痢、嘔吐、昏睡、呼吸抑制、胃及び腸管の出血がみられ、死亡している¹⁵⁾。

2) 刺激性・腐食性

ウサギの皮膚に 10-100 mg/kg を 24 時間適用した実験で、軽度の紅斑がみられる¹⁵⁾。

ウサギの眼に 3 mg を適用した実験で、4 時間後に軽度の刺激性を示す¹⁵⁾。

3) 感作性

モルモットを用いた Maximization 法(皮内感作濃度 2.5%、貼付感作濃度 25%、惹起濃度 12%)で、いずれも中等度の皮膚感作性がみられている¹⁵⁾。

実験動物の OET 法(Open epicutaneous 法、感作濃度 3%、10%、30%)で、皮膚感作性は

みられていない¹⁵⁾。

4) 反復投与毒性

(1) 経口投与

マウスに 0.5、1.0、2%を 30 日間飲水投与した実験で、用量に依存した肝細胞の腫大、核小体の凝縮、細胞質の空胞化、滑面小胞体の増生がみられている¹⁵⁾。

マウスに 0.0001、0.001、0.01%を生涯混餌投与した実験で、全投与群で甲状腺重量の増加、0.01%で下垂体の充血がみられている¹⁵⁾。

ラットに 1.5 m mole/kg を 7 日間混餌投与した実験で、血清 T₃(トリヨードサイロニン)、T₄(サイロキシン)濃度の減少、血清 TSH(甲状腺刺激ホルモン)濃度の増加、甲状腺の肥大、甲状腺上皮の過形成がみられている¹⁸⁾。

ラットに 0.003、0.01、0.03%を 28 日間混餌投与した実験で、0.01%以上で体重及び摂餌量の減少、血清 T₃、T₄濃度の減少がみられ、NOAEL は 0.003%と報告されている¹⁵⁾。

ラットに本物質を 0.05%で混餌投与し、T₄を 0、25、50、100 µg/kg/day でそれぞれ 4 週間静脈内投与した実験で、全投与群で血清 T₄濃度の減少がみられ、本物質のみの投与群でクレアチニンクリアランスの減少、尿量の増加、体重の低値、心臓及び甲状腺の相対重量減少、腎臓の重量減少、本物質+25 µgT₄、本物質+50 µgT₄投与群で血清 T₃濃度の減少、本物質+100 µgT₄投与群で腎臓のヘンレの係蹄の上行脚の肥厚、糸球体濾過量の増加がみられている¹⁹⁾。

ラットに 0.01、0.1、1%を 63 日間混餌投与した実験で、0.1%以上で体重増加抑制、摂餌量の減少、肝臓の小葉中心性肝細胞空胞化及び脂肪蓄積がみられている¹⁵⁾。

ラットに 0.0002、0.001、0.005%を 13 週間混餌投与した実験で、0.001%以上で甲状腺の血管の増生、0.005%で体温上昇、甲状腺の重量増加がみられ、NOAEL は 0.0002%と報告されている¹⁵⁾。

ラットに 0.001、0.005、0.01%を 2 年間混餌投与した実験で、0.01%で甲状腺の相対重量増加、0.005%で体重増加抑制、摂餌量の減少、甲状腺の過形成及び肥大がみられ、NOAEL は 0.001% (0.5 mg/kg)と報告されている¹⁵⁾。

ラットに 0.0001、0.001、0.01%を(投与期間不明)混餌投与した実験で、0.01%で甲状腺の重量増加、下垂体の出血及び充血、甲状腺濾胞の嚢胞性拡張がみられ、NOAEL は 0.001% (0.57 mg/kg(雄)、0.85 mg/kg(雌))と報告されている¹⁵⁾。

ラットに 0.25%を 3 日間から 6 か月間飲水投与した実験で、甲状腺の肥大、濾胞上皮の小胞体の拡張、甲状腺ペルオキシダーゼ活性の減少がみられている¹⁵⁾。

ラットに 0.005、0.025、0.125%を 106 日間飲水投与した実験で、0.005%以上で体重増加抑制、摂餌量及び摂水量の減少、甲状腺の肥大及び空胞化、0.125%で肝臓の脂肪蓄積がみられている¹⁵⁾。

ウサギに 0.2%を 43 日間飲水投与した実験で、虹彩と毛様体ならびに肝臓及び心臓のカタラーゼ活性の減少がみられている¹⁷⁾。

ウサギに 2%を 30 日間飲水投与した実験で、血管拡張を伴う毛様体の浮腫、角膜の内

皮細胞の腫大がみられている²⁰⁾。

イヌに 0.000025、0.000125、0.00025、0.00125 % を 6 日間/週 × 1 年間混餌投与した実験で、0.00125 % で脾臓の退色がみられている¹⁵⁾。

(2) 吸入暴露

ラットを 29、93、287、1,175 ppm(100、320、990、4,050 mg/m³) に 5 時間/日 × 5 回/週 × 4 週間吸入暴露した実験で、29 ppm で血清 T₃ 濃度の減少、287 ppm 以上で血清 T₄ 濃度の減少、甲状腺の過形成がみられている¹⁵⁾。

ラットを 14.5、145 ppm(50、500 mg/m³) に(投与期間不明)吸入暴露した実験で、14.5 ppm 以上で甲状腺の相対重量増加及び濾胞上皮過形成、145 ppm で体重増加抑制、摂餌量の減少、血清 T₃ 及び T₄ 濃度の減少がみられている¹⁵⁾。

(3) 腹腔内投与

ラットに 1,000 mg/kg×3 回/週×8-10 週間腹腔内投与した実験で、肝臓及び心臓のカタラーゼ活性の減少、肝臓のスーパーオキシドジスムターゼ活性の減少、グルタチオン(GSH)濃度の増加がみられている¹⁷⁾。

5) 変異原性・遺伝毒性^{15, 17)}

試験方法		試験条件	結果*
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA1535、TA1538、TA98、TA100、S9(+/-)、1,000 µg/plate ⁴⁾	-
		ネズミチフス菌 TA1535、TA1536、TA1537、TA1538、S9(+/-)、2,000 µg/plate ⁴⁾	-
		ネズミチフス菌 TA1535、TA1537、TA98、TA100、S9(+/-)、12,500 µg/plate ⁴⁾	-
		ネズミチフス菌 TA1535、TA1537、TA1538、TA100、TA92、S9(+/-)、2,000 µg/plate ⁴⁾	-
		ネズミチフス菌 TA1535、TA1537、TA1538、TA98、TA100、S9(+/-)、10,000 µg/plate ⁴⁾	-
		ネズミチフス菌 TA1535、TA1537、TA1538、TA98、TA100、S9(+/-)、2,000 µg/plate ⁴⁾	-
		ネズミチフス菌 TA1535、TA1537、TA1538、TA98、TA100、S9(+/-)、5,000 µg/plate ⁴⁾	-
		大腸菌 WP2uvrA、S9(+/-)、5,000 µg/plate ⁴⁾	-
		酵母 D4、S9(+/-)、100 µg/plate ⁴⁾	-
		酵母 XV 185-14C、S9(+/-)、889 µg/mL ⁴⁾	-

試験方法		試験条件	結果*
<i>in vitro</i>	前進突然変異試験	ネズミチフス菌 TM677、S9(+/-)、100 µg/mL ⁴⁾	-
		大腸菌 CHY832、S9(-)、2,500 µg/mL ⁴⁾	+
		シリアンハムスター胚細胞、Na ⁺ /K ⁺ ATPase 遺伝子座、S9(-)、0.3 µg/mL ⁴⁾	+
		シリアンハムスター胚細胞(HGPRT)、S9(-)、0.3 µg/mL ⁴⁾	+
	不定期 DNA 合成試験	HeLa 細胞、S9(+)、100 µg/mL ⁴⁾	+
	マウスリンフォ - マ試験	L5178Y 細胞、S9(+/-)、5,000 µg/mL ⁴⁾	-
	姉妹染色分体交換試験	CHO 細胞、S9(+)、0.1 µg/mL ⁴⁾	+
	染色体異常試験	ヒト リンパ細胞、S9(-)、10,000 µg/mL ⁴⁾	-
	形質転換試験	シリアンハムスター胚細胞、S9(-)、10 µg/mL ⁴⁾	+
シリアンハムスター胚細胞、S9(-)、0.3 µg/mL ⁴⁾		+	
<i>in vivo</i>	伴性劣性致死試験	ショウジョウバエ、雄、10 ppm、混餌投与 ⁴⁾	-
		ショウジョウバエ、雄、20,000 ppm、10 ppm、混餌投与 ⁴⁾	-
		ショウジョウバエ、雄、48,000 ppm、10 ppm、混餌投与 ⁴⁾	-
	小核試験	CD-1 マウス、500 mg/kg/day × 2 回、腹腔内投与 ⁴⁾	-
	優性致死試験	NMRI マウス、雄、1,000 mg/kg、単回投与 ⁴⁾	-
		Ha(ICR) マウス、雄、100 mg/kg/回 × 49 回 ⁴⁾	-
	翅毛スポット試験	ショウジョウバエ、1mM ⁴⁾	+

* - : 陰性 + : 陽性

6) 発がん性

本物質は実験動物における甲状腺腫瘍誘発物質として知られており、長期の暴露により甲状腺癌を引き起こすことが報告されている。実験動物における発がんのメカニズムとしては、甲状腺でのペルオキシダーゼ阻害による T₃、T₄ の合成阻害と、その抗甲状腺作用によるホルモンバランスの不均衡によるネガティブフィードバックの結果として甲状腺刺激ホルモン(TSH)の過剰分泌をきたし、甲状腺の腫大、過形成に引き続いて腫瘍が誘発される¹⁵⁾。

(1) 経口投与

雌雄の(C57BL/6×C3H/Anf)F₁ マウス及び(C57BL/6×AKR)F₁ マウスに 1,000 mg/kg/day (純度不明)を 3 週間強制経口投与し、その後 2,192 mg/kg/day を 53-60 週間混餌投与した

実験で、いずれの系統においても投与群に甲状腺腫瘍の発生と、肝腫瘍の発生率の増加がみられている^{5, 15, 16)}。

雌雄の NMRI マウスに 0、1、10、100 mg/kg/day (純度 97%) を生涯混餌投与した実験では、投与に関連した腫瘍発生率の増加はみられていない^{15, 16)}。

雌雄の Wistar ラットに 1、10、100 mg/kg/day (純度 97%) を生涯(平均 900 日以上)混餌投与した実験で、高用量群に下垂体及び甲状腺腫瘍の発生率増加がみられている¹⁶⁾。

シリアンハムスターに 1、10、100 mg/kg/day を生涯混餌投与した実験では、腫瘍の発生はみられていない¹⁶⁾。

去勢雄 WF ラットに 0.15% 濃度で 12 か月間飲水投与した実験で、甲状腺濾胞細胞過形成及び濾胞腫瘍がみられているが、肝臓及び下垂体の腫瘍はみられていない⁵⁾。

雌 Wistar ラットに 0.25% 濃度で 60 週間飲水投与した実験で、甲状腺の濾胞細胞癌がみられている¹⁶⁾。

雌 Wistar ラットに 0.25% 濃度で 70 週間飲水投与した実験で、甲状腺の腫瘍が有意に増加したほか、甲状腺に乳頭状腺腫がみられている¹⁶⁾。

雌 Wistar ラットの甲状腺を部分切除、あるいは切除後自家移植し、2 週間後 0.25% 濃度で飲水投与(期間不明)した実験で、甲状腺の腫瘍が有意に増加したほか、乳頭状腺腫がみられている¹⁶⁾。

無カタラーゼ血症及び正常の雌 C3H マウスに 1% を 4 週間投与 + 1 週間休薬のサイクルで離乳後 1 年間混餌投与した実験で、肝腫瘍の増加がみられている。なお、無カタラーゼ血症マウスは正常マウスに比べ腫瘍発生週齢が早いと報告されている^{15, 16)}。

(2) 経皮投与

C3H/Anf マウスに 0.1、10 mg を週 1 回、生涯(44-57 週間)背部塗布した実験では皮膚腫瘍の発生はみられていない^{5, 15, 16)}。

(3) 皮下投与

雌雄ラットに 125 mg を週 2 回×11 か月間皮下投与し、23 か月まで観察した実験で、肝臓及び甲状腺に腫瘍がみられている^{5, 16)}。

(4) プロモーター試験

雄 Wistar ラットに *N*-ビス(2-ヒドロキシプロピル)ニトロソアミン(DHPN)700 mg/kg を週 4 回皮下投与し、その後、本物質 2,000 mg/kg (純度不明) を 12 週間混餌投与した二段階発がん実験で、甲状腺腫瘍の発生がみられているが、DHPN 投与のみの群、本物質投与のみの群には腫瘍の発生はみられていない¹⁶⁾。

(5) その他の投与

B6C3F₁ マウスに 500 mg/kg/day を妊娠から分娩まで母動物に混餌投与、出生児を 90 週齢まで観察した実験で、雄で肝細胞腺腫及び癌の増加がみられているが、有意差はないとしている。同様に、500 mg/kg/day を分娩から離乳まで母動物に混餌投与、出生児を 90 週齢まで観察した実験では、出生児の雄で肝臓の肝細胞腺腫及び癌の有意な増加がみられている。また、出生児に 500 mg/kg/day を離乳から 90 週齢まで混餌投与した実験で、肝細胞腺腫及び癌の有意な増加がみられている^{15, 16)}。

7) 生殖・発生毒性

(1) 経口投与

マウスに 0.01、0.1、0.25、0.5% を妊娠 6-18 日に飲水投与した実験で、0.1% 以上で母動物の体重減少、胎児の発育遅延がみられている。0.5% で吸収胚の増加がみられている¹⁵⁾。

ラットに 25、100 mg/kg/day 相当量を交配前 61 日間(F₁世代)及び 173 日間(F₂世代)混餌投与した二世世代実験で、100 mg/kg/day 群で母動物に甲状腺の過形成がみられている。25 mg/kg/day 以上では、F₁ 世代の第一次及び第二次産児の体重減少、雄新生児の肝臓重量減少、100 mg/kg/day 群で雌新生児の肝臓重量減少がみられている。F₁ 世代の 100 mg/kg/day 群で産児数の減少がみられている¹⁵⁾。

ラットに 500、1,000 mg/kg/day 相当量を交配前 55 日間混餌投与した実験で、500 mg/kg/day 以上で一腹毎の胎児体重及び匹数の減少、出生時の生存児数減少、離乳児数及び離乳時の体重減少、腎臓、脾臓及び肝臓の相対重量減少がみられている^{15,16)}。

6. ヒトへの影響

1) 急性影響

本物質をボランティアに 24 時間経皮投与した実験で、適用部位に軽度の炎症が報告されている¹⁵⁾。

2) 慢性影響

本物質を使用している作業員に、1-2 人/年の頻度で顔に接触性皮膚炎が認められている¹⁵⁾。

皮膚炎が顔、手、背中、大腿部及び足に 6 か月間認められた除草作業員に、本物質 1% を用いてパッチテストを実施したところ、重度の陽性反応がみられ、アレルギー性接触皮膚炎と診断されている¹⁵⁾。

74 才の男性が本物質 19% を含むスプレーを使用し、その 6-8 時間後に乾性の咳、肺胞にびまん性で重度の障害がみられている¹⁵⁾。

本物質を含む除草剤(14 種類の成分のうち主成分は本物質、2, 4-D(2, 4-ジクロロフェノキシ酢酸)及びアトラジン)を使用している農作業員 26 人のリンパ球について染色体異常の出現頻度を調べた結果、除草剤を使用していない対照群と比較して染色分体型ギャップは 4 倍、染色分体型切断は 25 倍増加している¹⁶⁾。

本物質の生産と梱包に 3-16 年従事していた 5 人の労働者で T₃、T₄ 濃度を調べた調査では甲状腺機能障害の証拠はみられていない¹⁶⁾。

3) 発がん性^{21, 22, 23)}

機 関	分 類	基 準
EPA	-	2000年現在発がん性について評価されていない。
EU(1998年)	カテゴリー3	ヒトに対して発がん性を示す可能性についての懸念があるが、満足のいく評価を下すには入手できる情報が十分でない物質。
NTP(2000年)		合理的に発がん性があることが懸念される物質。
IARC(1999年)	グループ2B	ヒトに対して発がん性を示す可能性がある物質。
ACGIH(2000年)	A3	動物に発がん性を示す物質。
日本産業衛生学会(2000年)	第2群B	ヒトに対しておそらく発がん性があると考えられ、証拠が比較的十分でない物質。

本物質は実験動物に対する甲状腺腫瘍誘発物質であり、その機序は抗甲状腺作用によるホルモンバランスの不均衡による甲状腺刺激ホルモン(TSH)の過剰分泌の結果とされている。一方、甲状腺癌の患者調査では、初期に甲状腺腫や甲状腺結節がみられるものの、甲状腺機能低下と甲状腺癌に明らかな関係はみられず、ヒトの甲状腺癌の発生機序は動物とは異なるとされている¹⁵⁾。すなわち本物質によりヒトで甲状腺腫瘍が誘発されるかは不明であり、また報告もない。

本物質と2,4-D(2,4-ジクロロフェノキシ酢酸)、2,4,5-T(2,4,5-トリクロロフェノキシ酢酸)に45日以上暴露された348人の鉄道作業員を1957-1972年の期間で調査した報告及び1978年に再調査した報告では、死亡数に影響はみられていないが(45人、期待値49人)、癌の発生に増加がみられている(17人、期待値11.9人)。この集団のうち、本物質に暴露されたが、2,4-D、2,4,5-Tには暴露されていない群では、5人ががんによる死亡がみられ(期待値3.3人)、その内訳は肺がん(2人)、膵臓がん(1人)、脾臓の細網肉腫(1人)、上顎洞がん(1人)である。また、この群のうち10年以上暴露されていた3人が死亡している(期待値2人)。一方、本物質に加えて2,4-Dまたは2,4,5-Tに暴露されていた群では癌による死亡が6人みられ(期待値2.9人)、これらはいずれも10年以上の暴露を受けている(期待値1.8人)。これらの労働者は他の有機化合物および無機化合物の暴露も受けている。これらの調査の結果、本物質に加えて2,4-Dまたは2,4,5-Tに暴露されていた群では癌の発生率は有意に増加していたが、本物質に暴露されたが2,4-D、2,4,5-Tには暴露されていない群では有意差はみられていない^{16, 17)}。

本物質を含む数種類の農薬を使用している作業者に、肺の腫瘍発生率増加がみられている¹⁵⁾。

4) 許容濃度^{22, 23)}

機関名	許容濃度	経皮吸収性
ACGIH(2000年)	0.2 mg/m ³	-
日本産業衛生学会(2000年)	記載なし	-

7. 生体内運命

本物質は消化管から吸収される。本物質をラットに経口投与した実験では、投与量のほぼ全量が速やかに消化管から吸収されている¹⁵⁾。このほか、実験動物においては吸入経路による吸収¹⁵⁾及び経皮吸収も認められている⁵⁾。

吸収された本物質は主として肝臓、骨髄、脾臓、胸腺、甲状腺などに比較的高濃度で分布し^{15, 16)}、僅かではあるが、肝臓における代謝が確認されている¹⁵⁾。

主な排泄経路は尿中であり、ラットでは吸収された本物質のほとんどが投与 24 時間までに尿中に未変化体として排泄されている。また、尿中には未変化体のほか、代謝物として少量の 3-アミノ-5-メルカプト-1, 2, 4-トリアゾール及び 3-アミノ-1, 2, 4-トリアゾリル-(5)-メルカプトール酸が同定されている^{5, 15, 16)}。経口投与した場合、僅かではあるが、糞中への排泄も認められている¹⁵⁾。

マウスを用いた実験では、経口投与及び静脈内投与で胎盤通過性を示し、胎児組織への移行が認められている^{15, 16)}。

39 歳の女性が 30 %の本物質及び 56 %の 3, 4-ジクロロフェニル-*N, N'*-ジメチル尿素を含有する除草剤(diuron)を経口摂取(本物質として 20 mg/kg)した事例では、摂取から数時間後に摂取量の 50 %が尿中に未変化体として排泄されているが、代謝物は認められていない。このときの尿中未変化体濃度は 1 g/L である^{5, 15, 16)}。

8. 分類(OECD 分類基準)

区分	分類* ¹²⁾
急性毒性	カテゴリー5(経口のデータによる)
水圏生態毒性	急性カテゴリー3(甲殻類及び魚類のデータによる)

* 本調査範囲内のデータを適用した場合の分類であり、最終的なものではない。

急性毒性分類：OECD の急性毒性分類カテゴリーに基づき、より強い毒性を示す経路での値を用いて分類

水圏生態毒性分類：OECD の急性毒性分類カテゴリーに基づき、最も強い毒性を示す水圏環境生物種での値を用いて分類

9. 総合評価

1) 危険有害性の要約

本物質は皮膚、呼吸器及び消化管から速やかに吸収され、大部分が未変化体として尿中に速やかに排泄される。ヒトでは皮膚刺激性及び感作性が認められている。実験動物では抗甲状腺作用が示されており、T₃(トリヨードサイロニン)、T₄(サイロキシシン)の減少や、それに起因する TSH(甲状腺刺激ホルモン)の増加、甲状腺の腫大、過形成がみられている。また、ラットでは下垂体、肝臓への影響が、ウサギでは毛様体への影響が報告されている。変異原性・遺伝毒性については、*in vitro* でほ乳動物細胞を用いた試験で陽性の報告がある

が、*in vivo* では陰性の報告が多い。実験動物では甲状腺癌が多く報告される。ヒトでの発がん性については本物質と2,4-D、2,4,5-T等の農薬との暴露では癌の発生率の増加がみられるが、本物質のみの暴露による癌の発生率に増加はみられていないことから、本物質のヒトでの発癌性評価には不十分とされ、IARCではグループ2Bに分類している。なお、実験動物でみられる本物質の抗甲状腺作用はヒトでは報告がなく、また、甲状腺癌に至る機序はヒトと動物で異なることが示唆されている。本物質による催奇形性は報告されていない。

本物質は環境中に放出された場合、水圏では生分解されにくい、濃縮性は低い。大気中ではOHラジカルとの反応が関与しており、半減期は1週間以内と計算される。環境庁のモニタリングでは検出されたことがない。水圏環境生物に対する急性毒性は藻類で強い。

2) 指摘事項

- (1) 皮膚、呼吸器及び消化管から速やかに吸収される。
- (2) ヒトでは皮膚刺激性及び感作性が認められている。
- (3) ヒトでは2,4-D、2,4,5-T等の農薬との複合暴露によるがんの発生の報告がある。
- (4) 実験動物では抗甲状腺作用が報告されている。また、甲状腺及び肝臓にがんの発生が認められている。
- (5) 化審法の指定化学物質及び化学物質管理促進法の第一種指定化学物質に指定されており、環境モニタリングを継続すると共にリスク管理をより一層徹底する必要がある。

平成13年3月作成

平成14年3月改訂

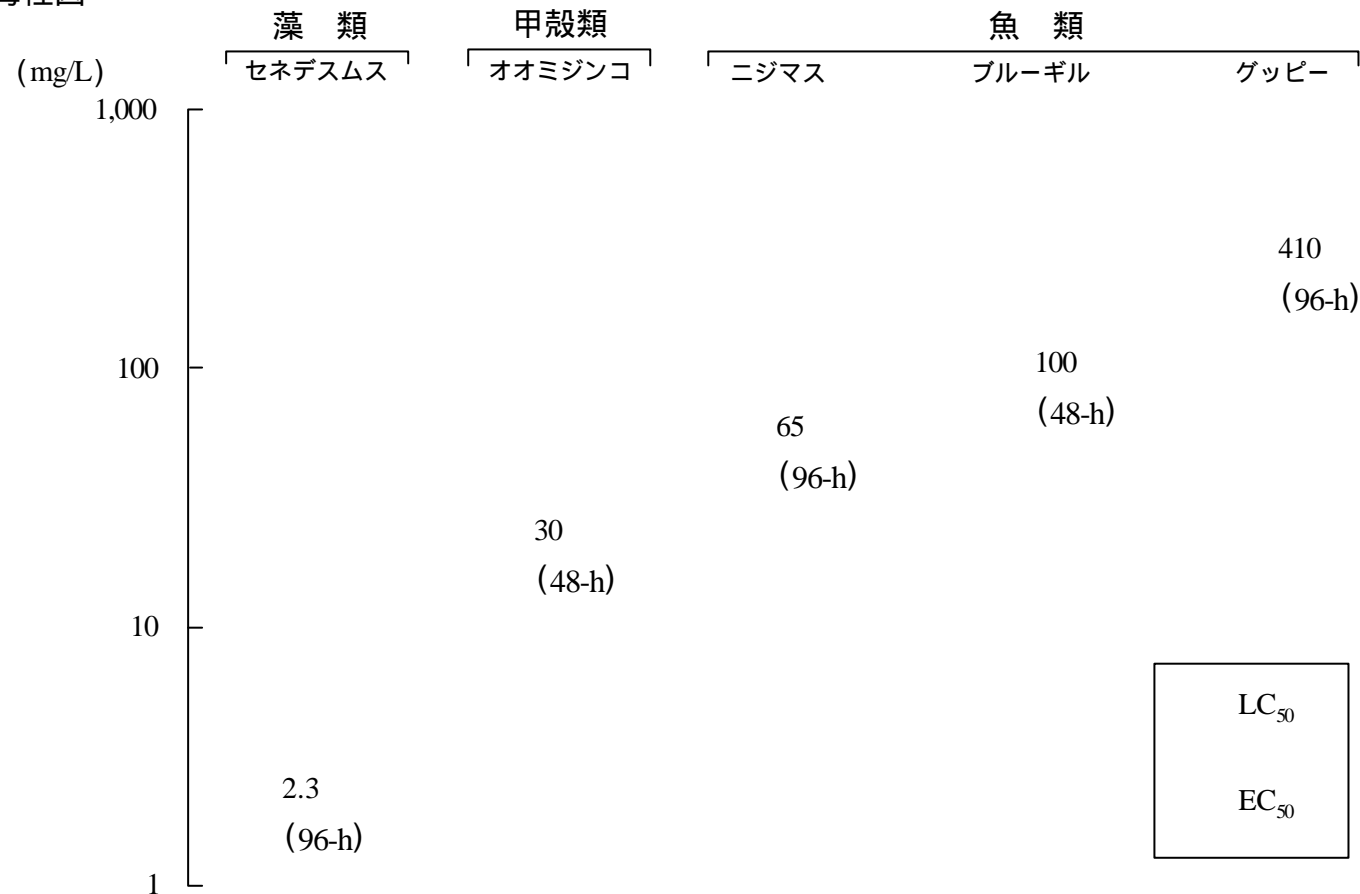
参考資料

- 1) (社)日本化学工業協会調査資料(2001).
- 2) IPCS, International Chemical Safety Cards(1989).
- 3) The Merck Index, 12th. Ed., Merck & Co., Inc.(1996).
- 4) IUCLID(International Uniform Chemical Information Data Base)Data Set, EU(2000).
- 5) Hazardous Substances Data Bank(HSDB), U.S. National Library of Medicine(1998).
- 6) Environmental Science,U.S., Syracuse Research Corporation(SRC).
- 7) NIST Library of 54K Compounds.
- 8) 平成 10 年度 既存化学物質の製造・輸入量に関する実態調査, 通商産業省(1999).
- 9) 13700 の化学商品,化学日報社(2000).
- 10) 通産省化学品安全課監修, 化学品検査協会編, 化審法の既存化学物質安全性点検データ集, 日本化学物質安全・情報センター(1992).
- 11) 環境庁環境保健部環境安全課監修, 化学物質と環境(1999).
- 12) OECD, Harmonised Integrated Classification System for Human Health and Environmental Hazards of Chemical Substances and Mixtures, OECD Series on Testing and Assessment No. 33(2001).
- 13) Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 3rd. Ed., Van Nostrand Reinhold Co.(1996).
- 14) AQUIRE(US EPA, ECOTOX Database System).
- 15) IPCS, Environmental Health Criteria, **158**(1994).
- 16) IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, **41**(1986).
- 17) Sharat Gangolli, The Dictionary of Substances and their Effects, 2nd. Ed., The Royal Society of Chemistry(1999).
- 18) Masaya Takaoka, J. Vet. Med. Sci., **56**(2), 341-346(1994).
- 19) R. Glenn Davis, Am. J. Pathol., **113**(1), 41-9(1983).
- 20) David Birnbaum, Current Eye Research, **6**(12), 1403-14(1987).
- 21) JETOC, 発がん性物質の分類とその基準, 発がん性評価物質一覧表, 第 4 版(1999).
- 22) ACGIH, Booklet of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices(2000).
- 23) 許容濃度等の勧告, 産業衛生学雑誌, **42**, 130-154(2000).

別添資料

- 1) 生態毒性図
- 2) ほ乳動物毒性シート
- 3) ほ乳動物毒性図

生態毒性図



引用文献

1. Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 3rd. Ed., Van Nostrand Reinhold Co.(1996).
2. AQUIRE(US EPA, ECOTOX Database System).
3. IUCLID(International Uniform Chemical Information Data Base) Data Set, EU(2000).
4. Hazardous Substances Data Bank(HSDB), U.S. National Library of Medicine(1998).

ほ乳動物毒性シート(発がん性)

動物種・系統	投与経路	試験条件	試験結果(腫瘍部位、発生頻度、タイプなど)	文献
マウス (C3H)	経口 (混餌)	用量：1% 投与期間： (4週間投与+1週間休薬)×1年 間	雌 対照群 投与群 肝臓腫瘍 2/37 29/29	1), 2)
マウス (C57BL/6×C3H/AnJ)F (C57BL/6×AKR)F	経口 (強制経口 +混餌)	用量： 1,000 mg/kg/day(強制経口) + 2,192 mg/kg(混餌) 投与期間： 3週間(強制経口)+53-60週間 (混餌)	雄雌合計 対照群 投与群 甲状腺腫瘍 記載なし 64/72 肝臓腫瘍 (C57BL/6×C3H/AnJ)F 8/166 34/36 (C57BL/6×AKR)F 6/172 33/36	1)-3)
マウス (B6C3F)	経口 (経乳汁ま または混餌)	用量及び投与期間： (経乳汁) 500 mg/kgを分娩時から離乳時ま で母動物に混餌投与、出生児を9 0週齢時まで観察 (混餌) 500 mg/kgを離乳から90週齢時ま で投与	雄 雌 対照群 投与群 対照群 投与群 肝臓 (経乳汁) 肝細胞腺腫 1/98 6/45 0/96 0/55 肝細胞癌 0/98 4/45 0/96 0/55 (混餌) 肝細胞腺腫 1/98 9/55 0/96 5/49 肝細胞癌 0/98 11/55 0/96 4/49	1), 2)
ラット (Wistar)	経口 (混餌)	用量：1、10、100 mg/kg 投与期間： 生涯(平均900日以上)	雄 雌 対照群 投与群 対照群 投与群 下垂体腫瘍 (報告なし) 14/74 36/75 甲状腺 良性腫瘍 5/75 45/75 7/74 44/75 悪性腫瘍 3/75 18/75 0/74 28/75	2), 3)
ラット (Wistar)	経口 (飲水)	用量：2,500 ppm 投与期間：60週間	雌 対照群 投与群 甲状腺 濾胞細胞癌 0/16 9/13	2)

ほ乳動物毒性シート(発がん性)(続)

動物種・系統	投与経路	試験条件	試験結果(腫瘍部位、発生頻度、タイプなど)	文献		
ラット (Wistar)	経口 (飲水)	用量：2,500 ppm 投与期間：70週間	雌	2)		
			対照群		投与群	
			甲状腺			
			腫瘍	0/7		
			乳頭状腺腫	19/26		
				3/26		
ラット (Wistar)	経口 (飲水)	用量：2,500 ppm 処置： 甲状腺部分切除 または部分切除後自家移植 投与期間:不明(30週間以上)	雌	2)		
			対照群		投与群	
			(部分切除処置群)			
			甲状腺			
			腫瘍		0/7	14/14
			乳頭状腺腫		0/7	1/14
(自家移植処置群)						
甲状腺						
腫瘍	0/8	10/10				
乳頭状腺腫	0/8	1/10				
ラット (Wistar)	経口 (混餌)	(2段階発がん試験) 用量及び投与期間： DHPN 700 mg/kgを週4回皮下 投与 + 本物質2000 mg/kgを12 週間混餌投与	雄	2)		
			無処置対照		DHPNのみ	本物質のみ
			甲状腺腫瘍	0/12		
				0/12		
				0/12		
				9/11		
ラット	皮下	用量：125 mg 投与期間： 2回/週×11か月間、23か月まで 観察	雌雄合計	2), 3)		
			対照群		投与群	
			肝臓腫瘍		データなし	5/7
			甲状腺腫瘍	データなし		
				5/7		

引用文献： 1) IPCS, Environmental Health Criteria, **158**(1994).

2) IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, **41**(1986).

3) Hazardous Substances Data Bank(HSDB), U.S. National Library of Medicine(1998).

ほ乳動物毒性図(経口投与)

