

CERI 有害性評価書

N-(*tert*-ブチル)-2-ベンゾチアゾールスルフェンアミド

N-(*tert*-Butyl)-2-benzothiazolesulfenamide

CAS 登録番号 : 95-31-8

<http://www.cerij.or.jp>

CERI 財団法人 化学物質評価研究機構

CERI 有害性評価書について

化学物質は、私たちの生活に欠かせないものですが、環境中への排出などに伴い、ヒトの健康のみならず、生態系や地球環境への有害な影響が懸念されています。有害な影響の程度は、有害性及び暴露量を把握することにより知ることができます。暴露量の把握には、実際にモニタリング調査を実施する他に、特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の促進に関する法律（化学物質排出把握管理促進法）に基づく化学物質の排出量情報の活用などが考えられます。

CERI 有害性評価書は、化学物質評価研究機構（CERI）の責任において、原版である化学物質有害性評価書を編集したものです。実際に化学物質を取り扱っている事業者等が、化学物質の有害性について、その全体像を把握する際に利用していただくことを目的としています。

予想することが困難な地球環境問題や新たな問題に対処していくためには、法律による一律の規制を課すだけでは十分な対応が期待できず、事業者自らが率先して化学物質を管理するという考え方が既に国際的に普及しています。こうした考え方の中では、化学物質の取り扱い事業者は、法令の遵守はもとより、法令に規定されていない事項であっても環境影響や健康被害を未然に防止するために必要な措置を自主的に講じることが求められ、自らが取り扱っている化学物質の有害性を正しく認識しておくことが必要になります。このようなときに、CERI 有害性評価書を活用いただければと考えています。

CERI 有害性評価書は、化学物質の有害性の全体像を把握していただく為に編集したものですので、さらに詳細な情報を必要とする場合には、化学物質有害性評価書を読み進めることをお勧めいたします。また、文献一覧は原版と同じものを用意し、作成時点での重要文献を網羅的に示していますので、独自に調査を進める場合にもお役に立つものと思います。

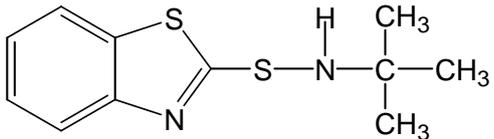
なお、化学物質有害性評価書は、新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）からの委託事業である「化学物質総合評価管理プログラム」の中の「化学物質のリスク評価およびリスク評価手法の開発プロジェクト」において作成したものです。

財団法人化学物質評価研究機構
安全性評価技術研究所

目 次

1. 化学物質の同定情報.....	1
2. 我が国における法規制.....	1
3. 物理化学的性状.....	2
4. 製造輸入量・用途情報.....	2
5. 環境中運命.....	3
5.1 大気中での安定性.....	3
5.2 水中での安定性.....	3
5.2.1 非生物的分解性.....	3
5.2.2 生分解性.....	3
5.3 環境水中での動態.....	4
5.4 生物濃縮性.....	4
6. 環境中の生物への影響.....	5
6.1 水生生物に対する影響.....	5
6.1.1 藻類に対する毒性.....	5
6.1.2 無脊椎動物に対する毒性.....	5
6.1.3 魚類に対する毒性.....	6
6.2 環境中の生物への影響 (まとめ).....	7
7. ヒト健康への影響.....	8
7.1 生体内運命.....	8
7.2 疫学調査及び事例.....	8
7.3 実験動物に対する毒性.....	9
7.3.1 急性毒性.....	9
7.3.2 刺激性及び腐食性.....	9
7.3.3 感作性.....	10
7.3.4 反復投与毒性.....	10
7.3.5 生殖・発生毒性.....	12
7.3.6 遺伝毒性.....	13
7.3.7 発がん性.....	14
7.4 ヒト健康への影響 (まとめ).....	14
文 献.....	15

1. 化学物質の同定情報

物質名	<i>N</i> -(<i>tert</i> -ブチル)-2-ベンゾチアゾールスルフェンアミド <i>N</i> -(<i>tert</i> -ブチル)-2-ベンゾチアゾリルスルフェンアミド
化学物質排出把握管理促進法	政令号番号 1-282
化学物質審査規制法	官報公示整理番号 5-3417
CAS登録番号	95-31-8
構造式	
分子式	C ₁₁ H ₁₄ N ₂ S ₂
分子量	238.38

2. 我が国における法規制

法律名	項目
化学物質排出把握管理促進法	第一種指定化学物質

3. 物理化学的性状

項目	特性値	出典
外観	灰白色固体	U.S.NLM:HSDB, 2003
融点	104°C 103~109°C	U.S.NLM:HSDB, 2003 EU:IUCLID, 2002
沸点	データなし	
引火点	データなし	
発火点	データなし	
爆発限界	データなし	
比重	0.9214 (0°C/4°C)	U.S.NLM:HSDB, 2003
蒸気密度	8.22 (空気 = 1)	計算値
蒸気圧	6.11×10^{-5} Pa (20°C)	EU:IUCLID, 2002
分配係数	log Kow = 4.67 (測定値) 2.56 (推定値)	EU:IUCLID, 2002 SRC:KowWin, 2003
解離定数	データなし	
土壌吸着係数	$K_{oc} = 1.76 \times 10^4$ (非解離状態での推定値)	SRC:PcKocWin, 2003
溶解性	水: 1 mg/L 未満 (20°C)	EU:IUCLID, 2002
	クロロホルム、ベンゼン: 易溶、メタノール、トルエン、アセトン: 可溶	化学物質評価研究機構, 2002
ヘンリー定数	8.58×10^{-5} Pa·m ³ /mol (25°C、推定値)	SRC:HenryWin, 2003
換算係数 (気相、20°C)	1 ppm = 9.91 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0.101 ppm	計算値

4. 製造輸入量・用途情報 (表 4-1)

表 4-1 製造・輸入量等 (トン)

年	1998	1999	2000	2001	2002
製造量	3,100	4,140	4,102	3,240	3,699
輸入量	400	データなし	データなし	データなし	データなし
輸出量	0	0	0	0	0
国内供給量	3,500	データなし	データなし	データなし	データなし

出典: シーエムシー (1999)、製品評価技術基盤機構 (2004)

N-(*tert*-ブチル)-2-ベンゾチアゾールスルフェンアミドは、すべて自動車等のタイヤ用のゴムの加硫促進剤として使われる (製品評価技術基盤機構, 2004)。

5. 環境中運命

5.1 大気中での安定性 (表 5-1)

表 5-1 対流圏大気中での反応性

対 象	反応速度定数 (cm ³ /分子/秒)	濃 度 (分子/cm ³)	半減期
OH ラジカル	4.56×10 ⁻¹¹ (25°C、推定値)	5×10 ⁵ ~1×10 ⁶	4~8 時間
オゾン	データなし		
硝酸ラジカル	データなし		

出典：SRC, AopWin Estimation Software, ver. 1.90. (反応速度定数)

5.2 水中での安定性

5.2.1 非生物的分解性

25°Cの水中における分解半減期は、pH 4 では 1.71 時間、pH 7 では 1.80 時間、pH 9 では 21.5 時間である (化学物質評価研究機構, 2002)。

水中での分解生成物は、2-メルカプトベンゾチアゾール、ジ(2-ベンゾチアゾリル)ジスルフィド、*tert*-ブチルアミン、2-スルホ(スルフィノ)ベンゾチアゾール及びベンゾチアゾールである (経済産業省, 2001)。

5.2.2 生分解性

a 好氣的生分解性 (表 5-2、表 5-3)

表 5-2 化学物質審査規制法に基づく生分解性試験結果

分解率の測定法	分解率 (%)	判定結果
生物化学的酸素消費量 (BOD) 測定	0	難分解性
高速液体クロマトグラフ (HPLC) 測定	80、81、100	

被験物質濃度：100 mg/L、活性汚泥濃度：30 mg/L、試験期間：4 週間

出典：経済産業省 (2001) 経済産業公報 (2001 年 5 月 10 日)

表 5-3 その他の生分解性試験結果

試験方法	被試験物質濃度	試験期間	分解率	出 典
馴化した汚泥を用いた振とうフラスコ法による試験 (活性汚泥濃度 24.9 mg/L)	25 mg/L	32 日	64% (CO ₂ 発生量)	EU, 2002

b 嫌氣的生分解性

調査した範囲内では、嫌氣的生分解性に関する報告は得られていない。

5.3 環境水中での動態

土壌吸着係数 K_{oc} の値 17,600 (3 章参照) から、水中の懸濁物質及び底質には吸着されやすいと推定される。水に対する溶解度は 1 mg/L 未満 (20°C)、蒸気圧は 6.11×10^{-5} Pa (20°C) であり、ヘンリー定数は 8.58×10^{-5} Pa·m³/mol (25°C) と小さい。

以上のことなどから、環境水中に *N*-(*tert*-ブチル)-2-ベンゾチアゾールスルフェンアミドが排出された場合は、水中の懸濁物質に吸着し底質に移行し、大気中への揮散による水中からの除去はほとんどないと推定される。ただし、馴化などの特定の条件が調った場合には、生分解による除去の可能性もある。

5.4 生物濃縮性

N-(*tert*-ブチル)-2-ベンゾチアゾールスルフェンアミドは、水中で分解し、2-メルカプトベンゾチアゾール (官報番号 5-242、低濃縮性)、ジ-2-ベンゾチアゾリルジスルフィド (官報番号 5-265、低濃縮性)、*tert*-ブチルアミン (官報番号 2-132、低濃縮性)、2-スルホ(スルフィノ)ベンゾチアゾール及びベンゾチアゾール (官報番号 5-3426、低濃縮性) を生成することから (5.2.1 参照)、化学物質審査規制法では高濃縮性ではないと判定されている (経済産業省, 2001)。なお、オクタノール/水分配係数 $\log K_{ow}$ の値 4.67 から計算された生物濃縮係数 (BCF) は 787 である (SRC: BcfWin, 2003)。

6. 環境中の生物への影響

6.1 水生生物に対する影響

6.1.1 藻類に対する毒性 (表 6-1)

藻類に対する毒性については、淡水緑藻のセテナストラムを用いた OECD テストガイドライン準拠の生長阻害試験が報告されている。急性毒性としては、バイオマス算出による 72 時間 EC₅₀ が 0.0570 mg/L、及び生長速度算出による 24~48 時間及び 24~72 時間 EC₅₀ がそれぞれ 0.139 mg/L、0.140 mg/L であった。また、72 時間 NOEC (バイオマス) 及び 24-48 時間 NOEC (生長速度) は共に 0.0160 mg/L であった (環境庁, 1997a)。

これらの濃度値は、暴露開始時において、設定濃度の±20%以内であったため、設定濃度が採用されている。しかしながら、暴露 72 時間後の測定濃度は設定値の 19~90%であった。高濃度区ほど減少率が大きく、開始時濃度 0.063 mg/L の 72 時間後の濃度は 0.024 mg/L (38%) であり、開始時 0.016 mg/L の 72 時間後の濃度は 0.0078 mg/L (49%) であった。本報告書では、被験物質の減少を揮発、析出・沈殿、容器への吸着、光分解等による減少ではなく、溶解度近辺以下の濃度での加水分解及び藻類による分解が関与しているのではないかと考察している (環境庁, 1997a)。なお、本報告では、助剤としてジメチルホルムアミド及び硬化ヒマシ油 (HCO-30) を用いている。

海産藻類に関する試験報告は得られていない。

表 6-1 N-(tert-ブチル)-2-ベンゾチアゾールスルフェンアミドの藻類に対する毒性試験結果

生物種	試験法/ 方式	温度 (°C)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
淡水						
<i>Selenastrum capricornutum</i> ¹⁾ (緑藻、セテナストラム)	OECD 201 GLP 止水 助剤 ²⁾	22.8- 24.1	72 時間 EC ₅₀ 24-48 時間 EC ₅₀ 24-72 時間 EC ₅₀ 72 時間 NOEC 24-48 時間 NOEC 24-72 時間 NOEC	生長阻害 バイオマス 生長速度 生長速度 バイオマス 生長速度 生長速度	0.0570 0.139 0.140 0.0160 0.0160 0.0320	環境庁, 1997a
(a, n)						

(a, n): 被験物質の暴露開始時の測定濃度が設定値の±20%以内であったため、設定濃度により表示

1) 現学名: *Pseudokirchneriella subcapitata*

2) ジメチルホルムアミド (2.5 mg/L)+硬化ヒマシ油 (HCO-30) 97.5 mg/L

6.1.2 無脊椎動物に対する毒性 (表 6-2)

無脊椎動物に対する毒性については、淡水種として甲殻類のオオミジンコを用いた OECD テストガイドライン準拠の急性毒性及び長期毒性試験が報告されている。急性毒性については、遊泳阻害を指標とした 48 時間 EC₅₀ が 1.31 mg/L であった (環境庁, 1997b) が、この値は水への溶解度 1 mg/L 未満 (EU: IUCLD, 2002) を超えている。

オオミジンコに対する長期毒性については、21 日間の繁殖を指標とした NOEC として 0.160 mg/L 超、また、その途中の 14 日間の NOEC は 0.042 mg/L の値が報告されている (環境庁, 1997c)。

前者よりも後者の NOEC の方が低かった理由として、0.068 及び 0.160 mg/L 区 (実測試験濃度: 0.012、0.022、0.042、0.068、0.160 mg/L) において、暴露開始 14 日後までは対照区及び助剤区と比較して産仔数が抑制傾向にあったが、14 日後以降は他の濃度区を上回る産仔数の増加が認められ、累積産仔数では対照区を超え、ほぼ助剤対照区の程度にまで回復したためとし、*N*-(*tert*-ブチル)-2-ベンゾチアゾールスルフェンアミドは、オオミジンコの幼体期への影響が大きいと推察している (環境庁, 1997c)。なお、上記試験では助剤としてジメチルホルムアミド及び硬化ヒマシ油 (HCO-30) を用いている。

調査した範囲内では、海水種に関する試験報告は得られていない。

表 6-2 *N*-(*tert*-ブチル)-2-ベンゾチアゾールスルフェンアミドの
無脊椎動物に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mgCaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
淡水								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 材ジニコ)	生後 24 時間 以内	OECD 202 GLP 半止水 助剤 ¹⁾	20.1- 20.7	65	7.9- 8.1	24 時間 EC ₅₀	1.45	環境庁, 1997b
						48 時間 EC ₅₀	1.31	
						48 時間 NOEC 遊泳阻害	0.948 (m)	
		OECD 202 GLP 半止水 助剤 ²⁾	19.8- 20.3	65	7.3- 8.1	21 日間 LC ₅₀	> 0.160	環境庁, 1997c
						21 日間 EC ₅₀	> 0.160	
						14 日間 NOEC 14 日間 LOEC	0.042 0.068	
						21 日間 NOEC 21 日間 LOEC 繁殖	> 0.160 > 0.160 (m)	

(m): 測定濃度

1) ジメチルホルムアミド (5 mg/L)+硬化ヒマシ油 (HCO-30、95 mg/L)、2) ジメチルホルムアミド (0.6 mg/L)+硬化ヒマシ油 (HCO-50、29.4 mg/L)

6.1.3 魚類に対する毒性 (表 6-3)

魚類に対する毒性については、淡水魚としてメダカを用いた OECD テストガイドラインに準拠した急性毒性及び 14 日間延長毒性試験が報告されている。メダカに対する 96 時間 LC₅₀ は 1.38 mg/L であった (環境庁, 1997d) が、この値は水への溶解度 1 mg/L 未満 (EU: IUCLID, 2002) を超えている。また、OECD テストガイドライン準拠の 14 日間延長毒性試験で、呼吸異常、遊泳異常を指標とした NOEC は 0.150 mg/L であった (環境庁, 1997e)。なお、上記試験では助剤としてジメチルホルムアミド及び硬化ヒマシ油 (HCO-30) を用いている。

調査した範囲内では、海水魚の試験報告は得られていない。

表 6-3 *N*-(*tert*-ブチル)-2-ベンゾチアゾールスルフェンアミドの
魚類に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mgCaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
淡水								
<i>Oryzias latipes</i> (メダカ)	1.97 cm 0.135 g	OECD 203 GLP 半止水 助剤 ¹⁾	24±1	61	7.2- 7.9	96 時間 LC ₅₀	1.38 (m)	環境庁, 1997d
	2.10 cm 0.148 g	OECD 204 GLP 流水 助剤 ²⁾	24.1- 24.6	61	7.4- 7.9	14 日間 LC ₅₀ 14 日間 NOEC 呼吸異常、遊泳 異常、致死 14 日間 LOEC 呼吸異常、遊泳 異常	1.02 0.150 0.440 (a, n)	環境庁, 1997e

(a, n): 被験物質の測定濃度が設定値の±20%以内であったため、設定濃度により表示、(m): 測定濃度

1) ジメチルホルムアミド (8 mg/L)+硬化ヒマシ油 (HCO-30、92 mg/L)、

2) ジメチルホルムアミド (2.7 mg/L)+硬化ヒマシ油 (HCO-30、93.3 mg/L)

6.2 環境中の生物への影響 (まとめ)

水生生物に対する急性毒性に関しては、藻類、甲殻類、魚類のデータが得られているものの、助剤 (界面活性剤等) を使用した試験では *N*-(*tert*-ブチル)-2-ベンゾチアゾールスルフェンアミドの水への溶解度 (1 mg/L 未満) を超えたものもあった。

藻類に対する急性毒性に関して、セレナストラムの生長阻害を指標としたバイオマス算出による 72 時間 EC₅₀ が 0.0570 mg/L、及び生長速度算出による 24~48 時間及び 24~72 時間 EC₅₀ がそれぞれ 0.139 mg/L、0.140 mg/L であった。セレナストラムの 72 時間生長阻害試験におけるバイオマス算出の NOEC は 0.0160 mg/L であった。

甲殻類の急性毒性に関して、オオミジンコの 48 時間 EC₅₀ (遊泳阻害) は 1.31 mg/L であり、この値は水への溶解度以上であった。

長期毒性は、オオミジンコの繁殖を指標とした 21 日間 NOEC 0.160 mg/L 超、途中の 14 日間 NOEC は 0.042 mg/L であった。

魚類の急性毒性に関して、メダカに対する 96 時間 LC₅₀ は 1.38 mg/L であり、この値も水への溶解度以上であった。メダカの 14 日間延長毒性試験で、毒性症状 (遊泳異常、呼吸異常) 及び致死を指標とした NOEC は 0.150 mg/L であった。

以上から、*N*-(*tert*-ブチル)-2-ベンゾチアゾールスルフェンアミドは水への溶解度 (1 mg/L 未満) が低く、そのため、水生生物の毒性試験では助剤 (界面活性剤等) が用いられており、オオミジンコやメダカで得られた急性毒性値は水への溶解度を超えていた。しかし、藻類に対し極めて強い有害性を示すと考えられる。長期毒性の NOEC は、藻類で 0.0160 mg/L、甲殻類で 0.042 mg/L である。

得られた毒性データのうち水生生物に対する最小値は、藻類であるセレナストラムの生長阻

害を指標とした 72 時間 NOEC の 0.0160 mg/L (バイオマス) である。

7. ヒト健康への影響

7.1 生体内運命

調査した範囲内では、*N*-(*tert*-ブチル)-2-ベンゾチアゾールスルフェンアミドの生体内運命に関する報告は得られてない。

7.2 疫学調査及び事例 (表 7-1)

ヒトへの影響の事例ではボランティアによる皮膚感作性試験が実施されており、これらの結果からは、*N*-(*tert*-ブチル)-2-ベンゾチアゾールスルフェンアミドはヒトに対して皮膚累積刺激性及び皮膚感作性を有することが示唆されている。

表 7-1 *N*-(*tert*-ブチル)-2-ベンゾチアゾールスルフェンアミドの疫学調査及び事例

対象集団 性別・人数	暴露状況	暴露量	結 果	文 献
ボランテ ィア 55 人 (男 性 18 人、女性37 人)	反復感作パッチテスト 感作: 上腕部皮膚に粉末試料を 24時間閉塞適用。 月、水、金曜日に適用、そ の翌日に除去及び判定。皮 膚刺激性がみられない場合 は同一部位に再適用、刺激 性がみられた場合は新しい 部位に適用。 休止: 2週間 惹起: 感作暴露部位に24時間適 用。パッチ除去の直後、24、 48時間後に判定。	感作: 10 mg/9 cm ² 3回/週、5週間 (計 15回) の予定。実際 には8、9、10、11、 13、14、15回目は 未適用。 惹起: 1回目は1 mg/9 cm ² 、2回目は4 mg/9 cm ²	皮膚刺激性なし (55/55人で陰 性)。 最初の感作適用で、皮膚反応な し。 2回目以降の感作適用で皮膚反 応あり (12/55人)。 惹起の後で9/55人に適用部位の わずかな紅斑 報告書は感作性ありと判定。	Monsanto, 1992a
ボランテ ィア 54 人 (性別不明)	反復感作パッチテスト 感作: 背部皮膚にワセリン溶解 試料 (60%) を24時間閉塞 適用。月曜、水曜、金曜日 に適用し、翌日に除去及び 判定。前回の適用時に皮膚 刺激性がみられない場合は 同一部位に適用、刺激性が みられた場合はその週の適 用を中断。 休止: 2週間 惹起: 第6週目の月曜日に背部の 未暴露皮膚部へ24時間適 用。火、水、木及び金曜日 に判定。	感作: 0.2 g/回 4回/週、3週間 (計 12回) 惹起: 0.2 g	皮膚刺激性なし。 惹起暴露でパッチ除去72時間 後、13/45人に紅斑、丘疹、硬結、 潰瘍形成。 報告書は感作性ありと判定。	Monsanto, 1992b

対象集団 性別・人数	暴露状況	暴露量	結 果	文 献
メルカプトベンゾチアゾールにアレルギーを示す患者、14人	経皮暴露	1% 溶液(媒体:ワセリン)、適用量不明	適用48時間後、13/14人に交差アレルギー反応が陽性。ただし、具体的な反応の記述なし。	Foussereau et al., 1983

7.3 実験動物に対する毒性

7.3.1 急性毒性 (表 7-2)

実験動物における急性毒性として、ラットの経口投与での LD₅₀ は 5,000 mg/kg 超、マウスの静脈内投与での LD₅₀ は 180 mg/kg、マウスの腹腔内投与での LD₅₀ は 5,000 mg/kg、ウサギの経皮投与での LD₅₀ は 7,940 mg/kg 超である。

SD ラット (雌雄各 5 匹/群) に *N*-(*tert*-ブチル)-2-ベンゾチアゾールスルフェンアミドの 6,310、7,940 mg/kg を 25% 溶液 (媒体、コーン油) で強制経口投与した実験で、6,310 mg/kg 群では死亡はなく、7,940 mg/kg 群で 3/5 匹の死亡がみられた。症状としては、摂餌量の減少、自発運動の低下、虚脱、衰弱がみられている。死亡例の剖検では、肺のうっ血、肝臓の変色、急性胃腸炎がみられたが、生存例では異常は認められなかった (Randall and Bannister, 1990)。

Wistar ラット (雄 10 匹/群) に *N*-(*tert*-ブチル)-2-ベンゾチアゾールスルフェンアミド 5,000 mg/kg (50% 溶液 : 媒体マゾラ油) を強制経口投与した実験で、死亡はなかった。しかし、1 匹には投与 2~4 日目に紅涙がみられ、また、別の 1 匹には投与 2 日目に鼻出血がみられた。これ以外に異常はみられなかった (Uniroyal Chem., 1994)。

雌雄のウサギの皮膚に *N*-(*tert*-ブチル)-2-ベンゾチアゾールスルフェンアミド 7,940 mg/kg を半閉塞適用した実験で、死亡はみられず、一般状態及び剖検に異常はみられなかった (Randall and Bannister, 1990)。

表 7-2 *N*-(*tert*-ブチル)-2-ベンゾチアゾールスルフェンアミドの急性毒性試験結果

	マウス	ラット	ウサギ
経口 LD ₅₀ (mg/kg)	ND	>5,000	ND
吸入 LC ₅₀	ND	ND	ND
経皮 LD ₅₀ (mg/kg)	ND	ND	>7,940
静脈内 LD ₅₀ (mg/kg)	180	ND	ND
腹腔内 LD ₅₀ (mg/kg)	5,000	ND	ND

ND: データなし

出典 : CSLNX; IPSTB3, 1976; Randall and Bannister, 1990; Uniroyal Chem., 1994)

7.3.2 刺激性及び腐食性 (表 7-3)

NZWウサギ (雌雄混合6匹/群) の皮膚に *N*-(*tert*-ブチル)-2-ベンゾチアゾールスルフェンアミド 500 mg を 24 時間、半閉塞適用した実験で刺激性はみられなかったが、NZWウサギ (雌雄混

合6匹/群)の眼に*N*-(*tert*-ブチル)-2-ベンゾチアゾールスルフェンアミド100 mgを適用した実験では軽度の刺激性を示した(Randall and Bannister, 1990)。

表 7-3 *N*-(*tert*-ブチル)-2-ベンゾチアゾールスルフェンアミドの刺激性試験結果

動物種・性別・週齢	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ウサギ NZW 雌雄混合 6匹/群	経皮 生理食塩水で 湿らせた微粉 末を適用	24時間半閉塞適用	500 mg	皮膚刺激性なし (ドレイズの評点：0.1/8.0)。	Randall & Bannister, 1990
ウサギ NZW 雌雄混合 6匹/群	眼 微粉末を結膜 嚢に適用	不明	100 mg	軽度の刺激性あり (ドレイズの評点：2.5/110)。	

7.3.3 感作性

N-(*tert*-ブチル)-2-ベンゾチアゾールスルフェンアミドについての感作性試験は、モルモット及びウサギを用いた試験報告がある。モルモットに *N*-(*tert*-ブチル)-2-ベンゾチアゾールスルフェンアミドの25%エタノール溶液を適用した Buehler 試験では、感作性が認められた (Monsanto Europe, 1980)。

ウサギに *N*-(*tert*-ブチル)-2-ベンゾチアゾールスルフェンアミドの0.01、0.1、1、10及び100%のクロロホルム溶液を適用した試験では感作性なしと報告されている (Monsanto Europe, 1982)。しかし、両報告とも詳細については不明である。

7.3.4 反復投与毒性 (表 7-4)

N-(*tert*-ブチル)-2-ベンゾチアゾールスルフェンアミドの反復投与による毒性は、経口投与では肝臓、腎臓及び血液系が標的器官であり、ラットを用いた約6週間の生殖・発生毒性試験との併合試験より NOAEL は 40 mg/kg/日である。吸入暴露では、肝臓が標的器官であり、4週間のダスト全身暴露試験より、その NOAEL は 58 mg/m³ (7.7 mg/kg/日相当、本評価書換算) である。

表 7-4 *N*-(*tert*-ブチル)-2-ベンゾチアゾールスルフェンアミドの反復投与毒性試験結果

動物種・性別・週齢	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ラット SD (雌雄各 13匹/ 群) 週齢不明 (投与開 始時)	強制経口	雄：交配 前2週間、 交配期間 含む6週 間 雌：交配 前2週、交 配、妊娠、 分娩を経 て哺育3	0、40、200、 1,000 mg/kg/日	40 mg/kg/日以上 雄：腎臓：好酸性小体 (eosinophilic body) の増加 200 mg/kg/日： 雄：流涎 (投与後一過性)、血清総ビリル ビンの増加、 肝臓：小葉中心性肝細胞の肥大 脾臓：ヘモジデリン沈着増加 雌：流涎 (投与後一過性)、腎臓相対重 量の増加、	厚生省, 1997a

動物種・性別・週齢	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
		日まで		<p>肝臓: 肝細胞の肥大 (小葉中心性) 腎臓: 近位尿細管の空胞変性</p> <p>1,000 mg/kg/日: 雄: 流涎 (投与後一過性)、摂餌量低下及び体重増加抑制、ヘモグロビン濃度・ヘマトクリット値の低下 (溶血性貧血)、白血球数の減少、血清総コレステロール・総ビリルビンの増加、肝臓相対重量、腎臓の絶対及び相対重量の増加 肝臓: 肝細胞の肥大 (小葉中心性)、脂肪化の減弱 (門脈周囲性) 脾臓: ヘモジデリン沈着増加 雌: 流涎 (投与後一過性)、体重増加抑制 (妊娠初期)、摂餌量減少 (交配前、妊娠期)、肝臓相対重量の増加、腎臓相対重量の増加傾向 肝臓: 肝細胞の肥大 (小葉中心性) 脾臓: 褐色色素の沈着増強 腎臓: 近位尿細管の空胞変性</p> <p>NOEL: < 40 mg/kg/日 (雄) 40 mg/kg/日 (雌) NOAEL: 40 mg/kg/日 (雄) (本評価書の判断) 40 mg/kg/日 (雌)</p>	
ラット、SD、(雌雄各10匹/群 対照群は各20匹/群) 8週齢 (暴露開始時)	吸入暴露 (ダストの全身暴露)	4週間 (実質暴露日数: 20ないし21日)、6時間/日、5日/週	0, 58, 172, 524 mg/m ³	<p>58 mg/m³: 雄: 影響なし¹⁾ 雌: 影響なし¹⁾</p> <p>172 mg/m³以上 雌雄: 血清ASTの増加</p> <p>524 mg/m³: 雌雄: 肝臓: 肝細胞の巣状壊死 (単発ないし多発性)²⁾ 腸間膜リンパ節: 褐色色素を食食した類洞マクロファージの増加、赤血球食食像²⁾</p> <p>NOAEL: 58 mg/m³ (雌雄) (本評価書の判断) (7.7 mg/kg/日相当、本評価書換算)</p> <p>(注) 1) 一般状態で鼻粘膜への刺激症状の程度が濃度依存的に増加したと報告されており、全ての暴露群でみられた可能性があるが、報告書中に用量、性の記載がない。 2) 病理組織学的検査は最高濃度群のみで検査されている。腸間膜リンパ節にみられた所見は、対照群でもみられる変化あるいは発現例数が少ないことを理由に、偶発的変化の可能性を否定できないと、著者は述べている。</p>	Monsanto, 1992c

7.3.5 生殖・発生毒性 (表 7-5)

N-(*tert*-ブチル)-2-ベンゾチアゾールスルフェンアミドの生殖・発生毒性試験報告は2報ある。

厚生省 (1997c) の報告では、受胎率に基づいて NOEL 値を求めているが、それより低い用量で受胎率の低値を示しているので、NOAEL を求めることはできないと考える。加えて、対照群の受胎率が低値であることから、この試験は生殖毒性試験として不適切であると考えられる。また、Stevens (1982) の試験では最高投与量 (500 mg/kg/日) まで生殖・発生毒性はみられないが、報告は要約であり、詳細は不明である。

したがって、*N*-(*tert*-ブチル)-2-ベンゾチアゾールスルフェンアミドの生殖・発生毒性を適切に評価できる試験報告はない。

表 7-5 *N*-(*tert*-ブチル)-2-ベンゾチアゾールスルフェンアミドの生殖・発生毒性試験結果

動物種・性別・週齢	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ラット SD8週齢 (投与開始時) 雌雄各13 匹/群	強制経口	雄: 交配前2週間、交配期間2週間、交配後2週間の42日間 雌: 交配前2週、交配、妊娠、分娩を経て哺育3日まで	0、40、200、1,000 mg/kg/日	F ₀ : 40 mg/kg/日: 受胎率の低値 (58.3%) (対照と有意差なし) 200 mg/kg/日: 影響なし 1,000 mg/kg/日: 受胎率の低値 (69.2%) (対照と有意差なし、原因不明) 但し、対照群の受胎率 (83.3%) も低い。 ----- F ₁ : 40 mg/kg/日: 影響なし 200 mg/kg/日: 影響なし 1,000 mg/kg/日: 影響なし 生殖・発生毒性 NOEL: 200 mg/kg/日	厚生省,1997a
ラット SD (雌 25 匹/ 群)	強制経口	妊娠 6-15 日	0、50、150、500 mg/kg/日	F ₀ : 50 mg/kg/日: 影響なし 150 mg/kg/日: 影響なし 500 mg/kg/日: 影響なし ----- F ₁ : 50 mg/kg/日: 影響なし 150 mg/kg/日: 影響なし 500 mg/kg/日: 影響なし	Stevens, 1982

7.3.6 遺伝毒性 (表 7-6)

in vitro 試験で、微生物を用いた復帰突然変異試験では陰性であったが、CHL 細胞を用いた染色体異常試験、マウスリンパ腫細胞 L5178Y TK^{+/−}を用いた前進突然変異試験 (S9 添加) 及び BALB/3T3 細胞を用いた細胞形質転換試験 (S9 無添加) では陽性であった。遺伝毒性を有する可能性は高いが、*in vivo* 試験の結果が得られていないので、遺伝毒性の有無は判断できない。

表 7-6 *N*-(*tert*-ブチル)-2-ベンゾチアゾールスルフェンアミドの遺伝毒性試験結果

	試験系	試験材料	処理条件	用量		結果		文献	
				最低	最高	−S9	+S9		
<i>in vitro</i>	復帰突然変異	ネズミチフス菌 TA98	プレインキュベーション法	3.91 – 500	313 – 5,000	− ¹⁾	ND	厚生省, 1997b	
				313 – 5,000	39.1 – 2,500	ND	−		
				313 – 5,000	313 – 5,000	−	ND		
				15.6 – 1,000	313 – 5,000	ND	−		
				313 – 5,000	313 – 5,000	−	ND		
		大腸菌 WP2 <i>uvrA</i>		1.56 – 100	62.5 – 2,000	−	ND		−
				62.5 – 2,000	313 – 5,000	ND	−		−
				313 – 5,000	μ g/plate	−	−		−
				0.5 – 5,000	−	−	−		−
				0.5 – 5,000	−	−	−		−
	ネズミチフス菌 TA98	プレート法		0.5 – 5,000	−	−	−	Hinderer et al., 1983	
				0.5 – 5,000	−	−	−		
				0.5 – 5,000	−	−	−		
				0.5 – 5,000	−	−	−		
0.5 – 5,000				−	−	−			
大腸菌 WP2 <i>uvrA</i>			0.5 – 5,000	−	−	−			
			0.5 – 5,000	μ g/plate	−	−	−		
前進突然変異	マウスリンパ腫細胞 L5178Y TK ^{+/−}	4 時間処理	3.75 – 15	20 – 60	−	ND	Hinderer et al., 1983		
			20 – 60	μ g/mL	ND	+ (40 - 60)			
前進突然変異	マウスリンパ腫細胞 L5178Y TK ^{+/−}	4 時間処理	0.78 – 12.5	3.13 – 50.0	−	ND	Monsanto , 1992d		
			3.13 – 50.0	μ g/mL	ND	+ (50)			
染色体異常	CHL 細胞 ¹⁾	6 時間処理	50 – 200	100 – 400	+ ²⁾ 数的異常 (100 - 200) ³⁾	ND	厚生省, 1997c		
			100 – 400	ND	+	構造異常 数的異常 (200 - 400)			
			15 – 60	−	−	ND			
			15 – 60	−	−	ND			
	CHO 細胞 ²⁾	2 時間処理	0.625 – 10	−	−	−		Hinderer et al., 1983	
CHO 細胞 ²⁾	2 時間処理	0.625 – 10	μ g/mL	−	−	−	Hinderer et al., 1983		
細胞形質転換	BALB/3T3 細胞	3 日間処理	0.5 – 35	μ g/mL	+	ND	Hinderer et al., 1983		

ND: データなし、−: 陰性、+: 陽性、カッコ内は陽性反応が観察された用量

¹⁾ CHL 細胞: チャイニーズハムスター肺線維芽細胞、²⁾ CHO 細胞: チャイニーズハムスター卵巣細胞

7.3.7 発がん性

調査した範囲内では、*N*-(*tert*-ブチル)-2-ベンゾチアゾールスルフェンアミドの発がん性に関する試験報告は得られていない。国際機関等では *N*-(*tert*-ブチル)-2-ベンゾチアゾールスルフェンアミドの発がん性を評価していない(ACGIH, 2003; IARC, 2003; U.S. EPA, 2003; U.S. NTP, 2002; 日本産業衛生学会, 2003)。

7.4 ヒト健康への影響 (まとめ)

N-(*tert*-ブチル)-2-ベンゾチアゾールスルフェンアミドはヒトに対して、皮膚累積刺激性及び皮膚感作性を有することが示唆されている。

実験動物における急性毒性として、ラットの経口投与での LD₅₀ は 5,000 mg/kg 超、マウスの静脈内投与での LD₅₀ は 180 mg/kg、マウスの腹腔内投与での LD₅₀ は 5,000 mg/kg、ウサギの経皮投与での LD₅₀ は 7,940 mg/kg 超である。実験動物の皮膚に対しては刺激性を示さないが、眼に弱い刺激性を有する。感作性は、モルモットに対して感作性あり、ウサギに対して感作性なしという報告があるがいずれも詳細は不明である。

反復経口投与毒性は、肝臓、腎臓及び血液系が標的器官であり、ラットを用いた約 6 週間の生殖・発生毒性試験との併合試験より NOAEL は 40 mg/kg/日である。吸入暴露による反復投与毒性は、肝臓が標的器官であり、4 週間のダスト全身暴露試験より、NOAEL は 58 mg/m³ である。

生殖・発生毒性については、試験の信頼性が低く、NOAEL を決めるに十分な試験は得られていない。

遺伝毒性については、*in vitro* 試験で、微生物を用いた復帰突然変異試験では陰性であったが、CHL 細胞を用いた染色体異常試験、マウスリンパ腫細胞 L5178Y TK^{+/+}を用いた前進突然変異試験 (S9 添加) 及び BALB/3T3 細胞を用いた細胞形質転換試験 (S9 無添加) では陽性であった。遺伝毒性を有する可能性は高いが、*in vivo* 試験の結果が得られていないので、遺伝毒性の有無は判断できない。

調査した範囲内では、発がん性の試験報告は得られていない。国際機関等では *N*-(*tert*-ブチル)-2-ベンゾチアゾールスルフェンアミドの発がん性を評価していない。

文 献 (文献検索時期 : 2001 年 4 月¹⁾)

- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2003) TLVs and BEIs.
- CSLNX (Chemical Systems Laboratory, NIOSH Exchange Chemicals) NX#02241 U.S. Army Armament Research & Development Command. (Aberdeen Proving Ground, MD 21010) (U.S.NIOSH, 2002 から引用).
- EU, European Union (2000) IUCLID, International Uniform Chemical Information Database, ver. 3.1.1 (*N*-tert-butylbenzothiazole-2-sulphenamide)
- Foussereau, J., Menezes-Brandao, F., Cavelier, C. and Herve-Bazin, B. (1983) Allergy to MBT and its derivatives. *Contact Dermatitis*, **9**, 514-516.
- Hinderer, R.K., Myhr, B., Jagannath, D.R., Galloway, S.M., Mann, S.W., Riddle, J.C. and Brusick, D.J. (1983) Mutagenic evaluations of four rubber accelerators in a battery of in vitro mutagenic assays, *Environ. Mutagen.*, **5**, 193-215.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2003) IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans (<http://www.iarc.fr> から引用).
- IPSTB3 (1976) *International Polymer Science and Technology*, **3**, 93. (U.S.NIOSH, 2002 から引用)
- Korhonen, A. (1982) Embryotoxicity of Benzothiazoles, Benzenesulfohydrazide, and Dithiodimorpholine to the Chicken Embryo. *Arch. Environm. Contam. Toxicol.*, **11**, 753-759.
- Monsanto (1992a) Repeated insult patch test conducted by Food and Drug Research Laboratories (1970), Project No. SH-69-10, Initial submission: repeated insult patch test with cover letter dated 080792, EPA Doc No. 88-920008320, NTIS OTS0546223.
- Monsanto (1992b) Evaluation to determine potential hazards of dermal contact with SH-82-011, SANTOCURE (R) NS vulcanization accelerator, lot No. NB-03-103, conducted by Product Investigations Inc. (1983), Report No. 2834, Dermal sensitization of Santocure NS in humans with cover letter dated 080792, EPA Doc No. 88-920008567, NTIS OTS0570855.
- Monsanto (1992c) Four-week pilot inhalation study in rats. IR-78-95 with cover letter dated 081792, EPA Doc No. 88-920007197, NTIS OTS0537851.
- Monsanto (1992d) Initial submission: Letter from Monsanto company to USEPA submitting results in n-tertiaryl butyl-2-benzothiazolesulfenamide enclosed submissions with attachments. EPA Doc No. 88-920004696, NTIS OTS0543011.
- Monsanto Europe (1980) Monsanto Study No. PK-82-41 & 47. Buhler Test. (ECB, 2002 から引用)
- Monsanto Europe (1982) Monsanto Study No. PK-82-42 & 48. Comedogenicity Test. (ECB, 2002 から引用)
- NIST, National Institute of Standards and Technology (1998) NIST/EPA/NIH Mass SpectralLibrary, Gaithersburg, MD.
- OECD (2003) *N*-tert-butylbenzothiazole-2-sulphenamide. Screening Information Data Set Initial Assessment Profile (SIAP).
- Randall, D.J. and Bannister, R.M. (1990) Acute toxicologic evaluation of SANTOCURE® NS vulcanization accelerator. *J. Am. Coll. Toxicol.*, Part B, 104-105.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2003) AopWin Estimation Software, ver. 1.90, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2003) BcfWin Estimation Software, ver. 2.14, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2003) HenryWin Estimation Software, ver. 3.10, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2003) KowWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2003) PcKocWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- Stevens, M.W. (1982) Teratology studies on benzothiazolesulfenamides, *Toxicologist*, **2**, 73.
- Uniroyal Chem. (1994) Oral LD₅₀ determination in rats conducted by MB Research Laboratories (1984), MB 83-6805 A, Initial submission: letter from Uniroyal Chem. responding to an ITC request for information on Delac NS and Delac S with attachments, dated 2/13/84, EPA Doc ID FYI-OTS-0794-1009, NTIS OTS0001009.
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2003) Integrated Risk Information System, National Library of Medicine (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS> から引用).
- U.S. NIOSH, National Institute for Occupational Safety and Health (2002) Registry of Toxic Effects of Chemical Substances, STN on line.
- U.S. NLM, U.S. National Library of Medicine (2003) HSDB, Hazardous Substances Data Bank, Bethesda, MD. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB> から引用)
- U.S. NTP, National Toxicology Program (2002) U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service, National Toxicology Program, 10th Report on Carcinogens.

¹⁾ データベースの検索を 2001 年 4 月、2003 年 4 月に実施し、発生源情報等で新たなデータを入手した際には文献を更新した。

- 化学物質評価研究機構編 (2002) 化学物質ハザード・データ集, 経済産業省化学物質管理課監修, 第一法規出版, 東京. (http://www.cerij.or.jp/ceri_jp/koukai/sheet/sheet_idx4.htm, http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk_hyoka.hyoka_home に記載あり)
- 環境庁 (1997a) 環境庁環境保健部環境安全課 平成 8 年度環境庁化学物質の生態影響試験事業, *N-tert*-ブチル-2-ベンゾチアゾールスルフェンアミド (三菱化学安全科学研究所, 試験番号: 6B672G).
- 環境庁 (1997b) 環境庁環境保健部環境安全課 平成 8 年度環境庁化学物質の生態影響試験事業, *N-tert*-ブチル-2-ベンゾチアゾールスルフェンアミド (三菱化学安全科学研究所, 試験番号: 6B685G).
- 環境庁 (1997c) 環境庁環境保健部環境安全課 平成 8 年度環境庁化学物質の生態影響試験事業, *N-tert*-ブチル-2-ベンゾチアゾールスルフェンアミド (三菱化学安全科学研究所, 試験番号: 6B698G).
- 環境庁 (1997d) 環境庁環境保健部環境安全課 平成 8 年度環境庁化学物質の生態影響試験事業, *N-tert*-ブチル-2-ベンゾチアゾールスルフェンアミド (三菱化学安全科学研究所, 試験番号: 6B711G).
- 環境庁 (1997e) 環境庁環境保健部環境安全課 平成 8 年度環境庁化学物質の生態影響試験事業, *N-tert*-ブチル-2-ベンゾチアゾールスルフェンアミド (三菱化学安全科学研究所, 試験番号: 6B724G).
- 経済産業省 (2001) 経済産業省公報 (2001 年 5 月 10 日), 製品評価技術基盤機構 化学物質管理情報. (<http://www.nite.go.jp> から引用)
- 経済産業省 (2003) 化学物質の製造・輸入に関する実態調査 (平成 13 年度実績) の確報値 (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/sitei/kakuhou.htm から引用).
- 経済産業省, 環境省 (2003a) 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善に関する法律 (化学物質排出把握管理促進法)に基づく届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果について (排出年度: 平成 13 年度). (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/kohyo/13_pdf/13shukeikekka.htm に記載あり).
- 経済産業省, 環境省 (2003b) 平成 13 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法等の概要 (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kohyo/todokedegaisanshutodata.htm に記載あり).
- 厚生省 (1997a) 厚生省生活衛生局企画課生活化学安全対策室 化学物質点検推進連絡協議会厚生省生活衛生局企画課生活化学安全対策室 化学物質点検推進連絡協議会 *N-tert*-ブチル-2-ベンゾチアゾールスルフェンアミドのラットを用いる反復経口投与毒性・生殖発生毒性併合試験. 化学物質毒性試験報告, **5**, 163-186.
- 厚生省 (1997b) 厚生省生活衛生局企画課生活化学安全対策室 化学物質点検推進連絡協議会 *N-tert*-ブチル-2-ベンゾチアゾールスルフェンアミドのチャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験. 化学物質毒性試験報告, **5**, 187-190.
- 厚生省 (1997c) 厚生省生活衛生局企画課生活化学安全対策室 化学物質点検推進連絡協議会 *N-tert*-ブチル-2-ベンゾチアゾールスルフェンアミドの細菌を用いる復帰突然変異試験. 化学物質毒性試験報告, **5**, 177-185.
- シーエムシー (1999) ファインケミカルマーケットデータ'99.
- 製品評価技術基盤機構 (2003) 既存化学物質安全性点検データ (<http://www.safe.nite.go.jp/pdf/kizon/1219.pdf> から引用).
- 製品評価技術基盤機構 (2004) 化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発プロジェクト/平成 15 年度研究報告書.
- 日本産業衛生学会 (2003) 許容濃度等の勧告 (2003 年度). 産衛誌, **45**, 147-171.

CERI 有害性評価書 *N*-(*tert*-ブチル)-2-ベンゾチアゾールスルフェンアミド

平成 18 年 3 月 1 日 発行

編集 財団法人化学物質評価研究機構
安全性評価技術研究所

〒112-0004 東京都文京区後楽 1-4-25 日教販ビル 7 階
電話 03-5804-6136 FAX 03-5804-6149

無断転載を禁じます。