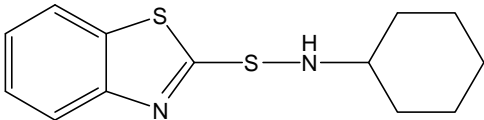


化学物質安全性(ハザード)評価シート

整理番号	2001 - 25	官報公示 整理番号	5 - 256(化審法) 1 - 115(化学物質管理促進法)	CAS 番号	95 - 33 - 0
名 称	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 別名：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、 CBS		構 造 式		
分子式	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ S ₂		分子 量	264.41	
市場で流通している商品(代表例) ¹⁾ 純 度 : 95% 不純物 : 不明 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 : 灰白色固体 ²⁾ 融 点 : 94 以上 ²⁾ 沸 点 : 該当せず(分解) ³⁾ 引 火 点 : 168 (c.c.) ³⁾ 発 火 点 : 文献なし 爆発限界 : 文献なし 比 重 : d 1.26-1.31 ²⁾ 蒸気密度 : 該当せず 蒸 気 圧 : 該当せず 分配係数 : log Pow ; 5.0 (実測値) ⁴⁾ 加水分解性 : 水中で加水分解を受け、ジ(2-ベンゾチアゾリル)ジスルフィド及びシクロヘキシルアミンを生じる 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 98 (基準ピーク, 1.0)、167 (0.53)、264 (0.12) ⁵⁾ 吸脱着性 : 文献なし 粒度分布 : 文献なし 溶解性 : 水に難溶 ²⁾ アセトン、クロロホルム、ベンゼン、トルエンなどの有機溶媒に易溶 ²⁾ アルコール、n-ヘキサンに溶解 ²⁾ 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 3,403 t (製造 3,034 t 輸入 369 t)⁶⁾

放出・暴露量：文献なし

用途：加硫促進剤¹⁾

3. 環境運命

1) 分解性

好氣的

難分解⁷⁾ (化審法)

試験期間	被験物質	活性汚泥
2 週間	100 mg/L	30 mg/L
BOD から算出した分解度		
12 %		

嫌氣的

報告なし。

非生物的

加水分解 半減期(25) ; 1.31 時間(pH4)、7.33 時間(pH7)、18.2 時間(pH9)⁴⁾

2) 濃縮性

本物質の濃縮性データはない。本物質の加水分解生成物であるジ(2-ベンゾチアゾリル)ジスルフィドの濃縮性は次のとおり。

低濃縮⁷⁾ (化審法)

脂質含量	試験期間	
-	6 週間	
	試験濃度	濃縮倍率
第 1 区	0.2 mg/L	1.0 ~ 7.2
第 2 区	0.02 mg/L	< 1.4 ~ 51

3) 環境分布・モニタリングデータ⁸⁾

実施 年度	検出例と検出範囲			
	水質 ppb	底質 ppm	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)
昭 55	0/12 - (0.02 ~ 0.08)	0/12 - (0.0023 ~ 0.02)	調査データなし	調査データなし
平 10	0/36 - (0.21)	0/39 - (0.01)	調査データなし	調査データなし

B/A は検出数 / 検体数を表す。

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* ⁹⁾
藻類	<i>Selenastrum capricornutum</i> ¹⁰⁾ (セネストラム)	/	0.5 (72-h):増殖阻害	急性カテゴリー1 に相当
甲殻類	<i>Daphnia magna</i> ¹⁰⁾ (オミジノコ) <i>Daphnia magna</i> ¹⁰⁾ (オミジノコ)	/	0.8 (48-h):遊泳阻害 0.058 (21-d):繁殖 NOEC	急性カテゴリー1 に相当
魚類	<i>Oryzias latipes</i> ¹⁰⁾ (メダカ) <i>Oryzias latipes</i> ¹⁰⁾ (メダカ)	2.13 (96-h) 0.78 (14-d)	- 0.14 (14-d):成長 NOEC	急性カテゴリー2 に相当

* : OECD 分類基準に基づく区分

- : データなし

参考として、本物質の加水分解生成物の水圏環境生物に対する急性毒性を示す。

- ・ ジ(2-ベンゾチアゾリル)ジスルフィド
報告なし。
- ・ シクロヘキシルアミン

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*
藻類	<i>Selenastrum capricornutum</i> ^{3,11)} (セネストラム)	/	20 (96-h):増殖阻害	急性カテゴリー3 に相当
甲殻類	<i>Daphnia magna</i> ³⁾ (オミジノコ)	/	49 (24-h):遊泳阻害	急性カテゴリー3 に相当(暴露時間が異なる)
魚類	<i>Oncorhynchus mykiss</i> ^{3,11)} (ニジマス) <i>Oryzias latipes</i> ³⁾ (メダカ) <i>Leuciscus Idus</i> ^{3,11)} (ウグイ)	44 (96-h) 54 (48-h) 58 (48-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) <推奨生物種以外>

* : 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^{12, 13, 14, 15)}

	マウス	ラット	ウサギ
経口 LD ₅₀	> 8,000 mg/kg	5,300-6,850 mg/kg	-
吸入 LC ₅₀	-	-	-
経皮 LD ₅₀	-	-	> 7,940 mg/kg
皮下 LD ₅₀	> 8,000 mg/kg		
静脈内 LD ₅₀	32 mg/kg	-	-

ラットに 1,000、2,500、5,000 mg/kg を経口投与した実験で、2,500 mg/kg 以上で投与後 2-3 時間に不整呼吸、呼吸困難、易刺激性、運動失調がみられている¹³⁾。

ラットに 3,980、5,010、6,310、7,940 mg/kg を経口投与した実験で、食欲及び活動性の低下、衰弱、眼脂、軽度の振戦、虚脱が認められている。5,010 mg/kg 以上で死亡がみられ、死亡例の剖検では肺及び肝臓の充血、消化管の急性炎症がみられている¹⁵⁾。

ウサギの皮膚に 5,010、7,940 mg/kg を 24 時間にわたって半閉塞適用した実験で死亡は認められないが、食欲及び活動性の低下がみられている。剖検で異常は認められていない¹⁵⁾。

2) 刺激性・腐食性

ウサギの眼に 5 mg を適用した実験で刺激性は認められない¹³⁾。

ウサギの眼に 100 mg を適用した実験で軽度の刺激性を示す^{13, 16)}。

ウサギの正常あるいは擦過皮膚に 500 mg を 24 時間に亘って半閉塞適用した実験で刺激性は認められていない¹⁶⁾。

3) 感作性

モルモットの剃毛した皮膚に本物質の 25% エタノール溶液を 6 時間/回 × 1 回/週 × 3 週間適用し、2 週間後に惹起した実験で、感作性は認められていない¹³⁾。

モルモットの皮膚に本物質 50 mg を閉塞適用した実験(closed epicutaneous test)で、感作性は認められていない¹⁴⁾。

4) 反復投与毒性

(1) 経口投与

ラットに 50、100、250、500、1,000 mg/kg/day を 14 日間投与した実験で、250 mg/kg 以上で ALT 及び塩素の減少、胸腺の重量減少、500 mg/kg/day 以上で体重増加抑制、血小板数の減少、尿のアルカリ化傾向、心臓の重量減少、1,000 mg/kg/day で脱毛、摂餌量の減少、プロトロンビン時間の短縮、総ビリルビン及びアルブミンの減少、総コレステロールの増加、脾臓の重量減少がみられている¹⁴⁾。

ラットに 25、80、250、800 mg/kg/day を 28 日間投与した実験で、250 mg/kg/day 以上で体重増加抑制、摂餌量の減少、プロトロンビン時間の短縮、総たん白質量の減少、尿中

ケトン体の増加、近位尿細管上皮での硝子滴増加、800 mg/kg/day で立毛、被毛の汚れ、ヘマトクリット値、網状赤血球数及び血小板数の減少、塩素及びナトリウムの減少、カルシウムの増加、腎臓の相対重量増加、盲腸の膨満がみられている¹⁴⁾。

ラットに 100、250、500、1,000、3,000 mg/kg/day を 4 週間混餌投与した実験で、500 mg/kg/day 以上で体重増加抑制及び摂餌量の減少がみられている¹³⁾。

ラットに 500、1,250 mg/kg/day で 5 日/週×5 週間投与した実験で、500 mg/kg/day 以上で甲状腺の相対重量増加、1,250 mg/kg/day で死亡、易刺激性、口及び鼻からの血様分泌物がみられている¹³⁾。

ウサギに 20 mg/kg/day を最初の 1.5 か月は隔日、その後 2 か月間は毎日投与した実験で影響はみられていない¹³⁾。

(2) 吸入暴露

ラットに 300-400 mg/m³ を 24 時間/日×15 日間暴露した実験で、少数例で一過性の神経系に対する影響(詳細不明)がみられている¹³⁾。

ラットに 4.3、14.4、48 mg/m³ を 6 時間/日×5 日/週×4 週間暴露した実験で、14.4 mg/m³ 以上で AST の増加、48 mg/m³ で結膜、リンパ節及び脾臓に病理組織学的変化(詳細不明)が認められている¹³⁾。

(3) 経皮投与

ウサギに 125、500、2,000 mg/kg/day を 21 日間投与した実験で影響はみられていない¹³⁾。

5) 変異原性・遺伝毒性

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 TA98、TA100、TA1535、TA1537、156-5,000 µg/plate、S9(-/+) (TA100, S9 (+) 31.3-2,000 µg/plate; TA1537, S9 (-) 6.25-400 µg/plate, S9 (+) 15.6-1,000 µg/plate) 大腸菌 WP2uvrA, S9 (-/+) 313-5,000 µg/plate ¹⁴⁾	-
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538、10-3,000 µg/plate、S9(-/+) ¹³⁾	-
	染色体異常試験	CHL 細胞 ¹⁴⁾ S9 (-) : 6 時間処理: 41-21 µg/ML 24、48 時間処理: 10-40 µg/mL S9 (+) : 6 時間処理: 20-81 µg/mL	-

* - : 陰性 + : 陽性

6) 発がん性

(1) 経口投与

雌雄の B6C3F₁ 及び B6AKF₁ マウスに、7-28 日齢時は 215 mg/kg/day を強制経口投与、その後は 0.0692% (99 mg/kg/day 相当量) を開始後 18 か月齢まで混餌投与した実験では腫瘍発生率の増加はみられていない¹³⁾。

7) 生殖・発生毒性

(1) 経口投与

雌ラットに 0.7、7.1、69.6、288.8 mg/kg/day 相当量 (0.001、0.01、0.1、0.5%) を妊娠 0 から 20 日まで混餌投与した実験で、母動物では 69.6 mg/kg/day 以上で体重増加抑制、288.8 mg/kg/day で摂餌量の減少がみられ、また 288.8 mg/kg/day で胎児・胎盤重量の低値がみられている^{13, 17)}。

雌ラットに 100、300、500 mg/kg/day を妊娠 6 から 15 日まで強制経口投与した実験で、500 mg/kg/day で母動物の体重増加抑制、並びに妊娠 20 日の胎児重量の低値がみられたが、奇形の発生は認められていない^{13, 18)}。

雌ラットに 50、150、450 mg/kg/day を妊娠 6 から 15 日まで強制経口投与した実験で、450 mg/kg/day で母動物の体重増加抑制、腎臓の相対重量増加、脾臓の絶対重量減少がみられている。また 50 mg/kg 以上で用量相関性のある水頭症胎児の増加、450 mg/kg で胎児の重量及び 頭臀長の減少、皮下出血、着床後の胚・胎児死亡率の増加がみられている^{19, 20)}。

6. ヒトへの影響

1) 急性影響

眼、皮膚、上気道に対して刺激性を示すとされる¹³⁾。

2) 慢性影響

本物質 (Sulfenamide C) の生産に従事する工場労働者 119 人の調査で、47.8% (57 人) に皮膚疾患がみられ、表皮炎 (27.7%)、毛包炎 (5.2%)、ざ瘡 (4.2%)、非アレルギー性接触性皮膚炎 (1.6%)、アレルギー性皮膚炎及び湿疹 (2.4%) などが認められている²¹⁾。

本物質は、メルカプトベンゾチアゾールやシクロヘキシルチオフタルミドにアレルギーを示す症例に対するパッチテストで陽性を示す²²⁾。

本物質は、湿疹を認める 2,569 人の症例のパッチテストにおいてその 0.9% が陽性を示し、さらにゴムに対して感作性を示す症例では 10.4% が陽性であったとされる²³⁾。

3) 発がん性^{24, 25, 26)}

機 関	分 類	基 準
EPA	-	1999年現在発がん性について評価されていない。
EU	-	1999年現在発がん性について評価されていない。
NTP	/	1999年現在発がん性について評価されていない。
IARC	-	1999年現在発がん性について評価されていない。
ACGIH	-	2000年現在発がん性について評価されていない。
日本産業衛生学会	-	2001年現在発がん性について評価されていない。

ヒトでの発がん性に関する報告はない。

4) 許容濃度^{25,26)}

機関名	許容濃度	経皮吸収性
ACGIH (2000年)	記載なし	-
日本産業衛生学会 (2001年)	記載なし	-

7. 生体内運命

ラットにシクロヘキシルアミン(CH₃)部を¹⁴Cで標識した本物質 250 mg/kg を単回経口投与した実験で、投与後3日間で投与量の約65%が尿中、24%が糞中へ排泄される。胆汁への移行は投与量の5%程度であり、腸肝循環はほとんど認められない。特定の臓器への蓄積はない。主要代謝物としてCHAが認められている。一方、メルカプトベンゾチアゾール(MBT)の2位の炭素を標識した場合には、尿中及び糞中への排泄比はほぼ1:1とされ、糞中代謝物としてMBTが僅かながら認められている²⁷⁾。

また、幼若ラットにCHAを¹⁴Cで標識した本物質 250 mg/kg を単回経口投与した実験で、尿中代謝物としてCHA、MBT、3種のMBT抱合体(メルカプツール酸抱合体、S-グルクロン酸抱合体、S-硫酸抱合体)、ならびに2,2'-ジベンゾチアジルスルフィド(BTDS)、また糞中代謝物としてBTDSが認められている。

なお、本物質は胃内で分解されてMBTになる。また、一部BTDSに代謝される。腸から吸収された本物質は肝臓で主にMBT及びMBTの抱合体へ代謝され、そのうちS-グルクロン酸抱合体及びS-硫酸抱合体は胆汁へ排泄されることが報告されている²⁸⁾。

8. 分 類 (OECD 分類基準)

区 分	分 類 ^{*9)}
急性毒性	分類基準外 (経口及び経皮のデータによる)
水圏生態毒性	急性カテゴリー1(藻類及び甲殻類のデータによる)

* 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、眼、粘膜、上気道に対する刺激性を有し、アレルギー性接触皮膚炎の原因物質となりうる可能性が示唆されている。その他のヒトでの急性あるいは慢性暴露時の有害性に関する報告はない。

実験動物においては反復投与により腎臓に対する影響が示唆される。変異原性、発癌性はいずれも陽性とする報告はない。生殖・発生毒性については、胎児に奇形の発生は見られないとする報告と奇形(水頭症)がみられるとする報告がある。

本物質は環境中に放出された場合、物理化学的性状から考えて主として土壌及び底質に分布するものと予想される。水圏では生分解されにくい、濃縮性は低い。環境省のモニタリングデータでは環境中から検出されたことはない。水圏環境生物に対する急性毒性は強い。特に、藻類及び甲殻類に対しては非常に強い。

2) 指摘事項

- (1) 皮膚、眼、粘膜、上気道に対する刺激性を有する。
- (2) アレルギー性接触皮膚炎の原因物質となりうる。
- (3) 実験動物において、催奇形性を示唆する報告がある。
- (4) 水圏環境生物に対する急性毒性は非常に強い。
- (5) 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、排出量の管理が必要である。

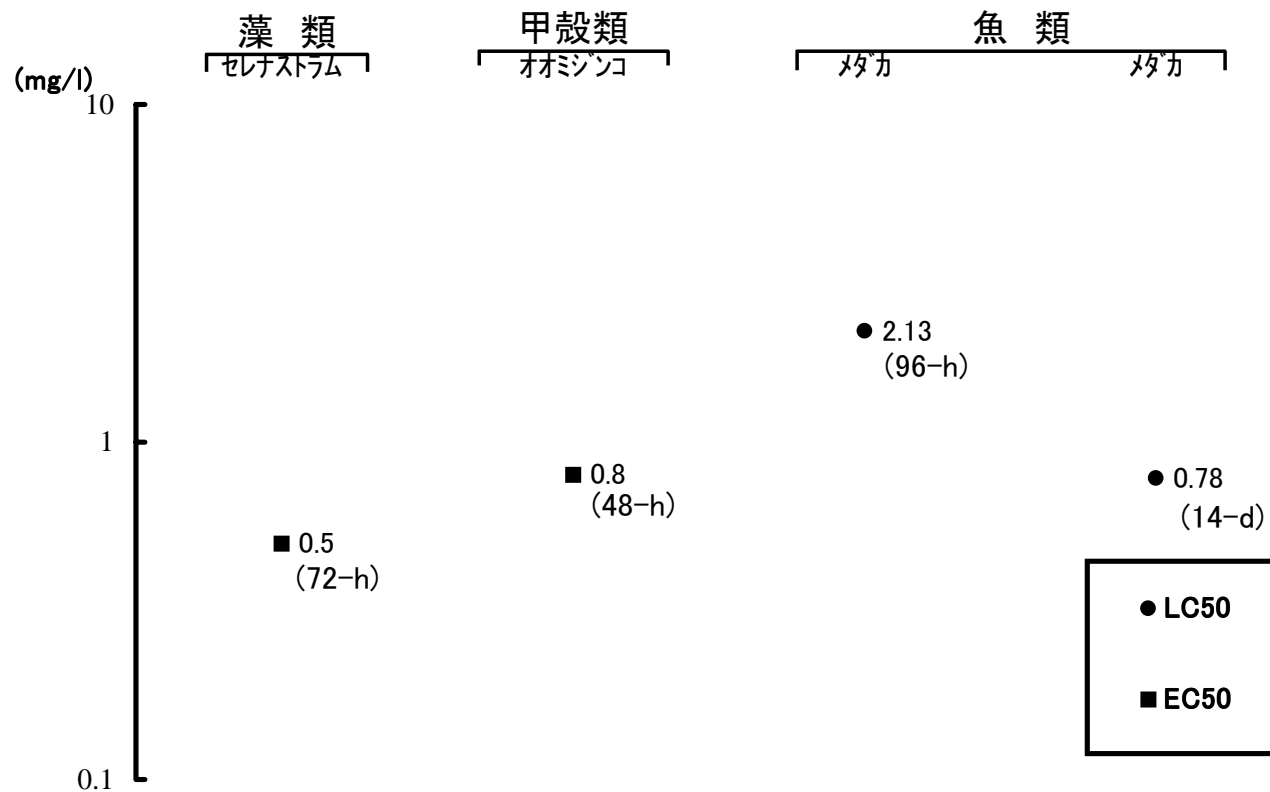
参考資料

- 1) (社)日本化学工業協会調査資料 (2001).
- 2) 13901 の化学商品, 化学工業日報社 (2001).
- 3) IUCLID (International Uniform Chemical Information Data Base) Data Set, EU (2000).
- 4) (財)化学物質評価研究機構調査資料 (2001).
- 5) NIST Library of 54K Compounds.
- 6) 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).
- 7) 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).
- 8) 環境庁環境保健部環境安全課監修, 化学物質と環境 (2000).
- 9) 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).
- 10) 平成 8 年度環境庁化学物質の生態影響試験事業, 環境庁環境保健部環境安全課(1997).
- 11) AQUIRE (US EPA, ECOTOX Database System).
- 12) US NIOSH, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) (1998).
- 13) IUCLID (International Uniform Chemical Information Data Base) Data Sheet, EU (1995).
- 14) 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, 化学物質毒性試験報告, 5 (1997).
- 15) Debra J. Randall, Acute Toxicity Data, **1**, 105 (1990).
- 16) Debra J. Randall, Acute Toxicity Data, **1**, 106 (1990).
- 17) Ema M, J. Appl. Toxicol., **9**(3), 187-190 (1989).
- 18) Levinskas, G. J., Toxicologist, **2**(1), 73 (1982).
- 19) Berlinska B., Teratology, **53**(5), 36A (P47) (1996).
- 20) Krystyna, Teratogenesis Carcinogenesis Mutagenesis, **16**, 1-6 (1996).
- 21) Prischepov V. F., Gig. Tr. Prof. Zabol., **4**, 34-37 (1975).
- 22) Foussereau J., Contact Dermatitis, **9**(6), 514-516 (1983).
- 23) Przegl. Dermatol., **71**(3), 221-223 (1984).
- 24) 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).
- 25) ACGIH, Booklet of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (2000).
- 26) 許容濃度等の勧告, 産業衛生学雑誌, **43**, 95-119 (2001).
- 27) Adachi T., Radioisotopes, **38**(5), 255-258 (1989).
- 28) Fukuoka M., Archives of toxicology, **70**(1), 1-9 (1995).

別添資料

- 1) 生態毒性図
- 2) ほ乳動物毒性図

生態毒性図



引用文献

1) 平成8年度環境庁化学物質の生態影響試験事業、環境庁環境保健部環境安全課(1997).

ほ乳動物毒性図(経口投与)

(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)

反復			発がん	生殖・発生	
ラット	ラット	ラット	マウス	ラット	ラット
14 d	28 d	5 d/w×5 w	18 month	20 d	10 d

