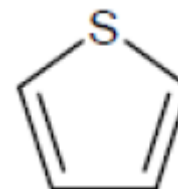


初期評価プロファイル (SIAP)

チオフェン

物質名 : Thiophene

CAS No. : 110-02-1



SIARの結論の要旨

物理的及び化学的特性

チオフェンは、ベンゼンに似たわずかに芳香性の臭気を持つ標準温度、圧力で無色の液体である。融点及び沸点は、それぞれ -38.3 °C、及び 84.4 °Cである。測定オクタノール/水分配係数 (log Kow) は1.81である。測定蒸気圧は、 1.06×10^4 Pa (25 °C) である。測定水溶解度は、 $3,015$ mg/L (25 °C) である。チオフェンは解離基を持たない。

ヒトの健康

1時間、 $8,000$ ppmでの $[^{14}\text{C}]$ チオフェンで鼻部の吸入ばく露は、吸入したチオフェンの少なくとも16.3%が、ラットの呼吸器系から吸収されたことを示した。ばく露後72時間で、チオフェンの濃度は以下の順であった：血液細胞>肝臓>腎臓>心臓、及び肺>脳、脂肪、及び骨格筋。ばく露後72時間以内に、吸収されたチオフェンの73.9%は呼気に、尿中に24.8%、糞中に0.6%、及び飼育ケージ洗浄中に0.8%が排出された。排泄は、主に初めの8時間以内に生じた。ラットにおいて、経口的投与したチオフェン(240~300 mg/kg bw)は、6時間以内に2つのメルカプツール酸として一部はそのまま、呼気(32%)、糞(<1%)、及び一部尿中に(40%)排泄された。その結果は、ラットにおいて経口ばく露を介した吸収が、70%以上になることを示した。ウサギにおいて経口的投与したチオフェンの38% (150~225 mg/kg bw)は、2つのメルカプツール酸(ラットと同じ代謝物)として尿中に排泄された。排泄物中のグルクロン酸又はエーテル硫酸の増加は観察されなかった。腹腔内投与により、ラット尿中に排泄されたチオフェンの主な代謝物(投与用量の30%)は、ジヒドロチオフェンスルホキシドメルカプトラートであり、このことはチオフェンがS-オキシデーション及びグルタチオン抱合を受けることを示唆する。

経口LD₅₀は、雌ラットにおいて $2,000$ mg/kg bw以上として報告されている(OECD TG 423)。この試験で用いられた最低試験用量の 300 mg/kg bwで、ラットは眼瞼下垂、流涎、下腹部の汚れを示した。 $2,000$ mg/kg bwでみられる付加的影響は、運動活性の低下、口及び鼻周辺の汚れ、粗毛、及び体重の一時的減少(4日で顕著に、8日ではみられない)を含んだ。肉眼的検査で異常な変化はみられなかった。吸入LC₅₀は、ラットで6時間のばく露により $4,525$ ppm (15.6 mg/L)であると報告された。白色ウサギの念入りに毛刈りし、傷のない皮膚に塗布した未希釈の被験物質を単回投与した後のLDLo(経皮最小致死量)は、 $> 3,160$ mg/kgであると決定された。

チオフェンは、ウサギにおいて低～中程度の皮膚及び眼刺激を引き起こした。24時間閉塞皮膚適用は、モルモットに重篤な刺激性を引き起こした。皮膚感作性についての信頼できる情報は利用できないが、限定されたデータは、モルモットにおいて皮膚感作性はないことを示す。

ラットにおける反復投与経口毒性試験（雄のみにおける限定された血液学及び臨床化学的検査を除いた OECD TG 422）において、チオフェンは、7日／週にわたり、0、25、100、400mg/kg bw/dayで13匹／性／用量に胃管強制によって投与された。雄ラットは、交配前14日から剖検前日まで（交配期間も含め、合計42日）投与され、雌ラットは、交配14日前から授乳3日まで（交配期間、妊娠期間、分娩期間を含め、合計53日）投与された。不完全な眼瞼開裂、不規則呼吸、運動活性の低下、腹臥位、及び傾斜姿勢が、100、及び400 mg/kg bw/dayの雄において、及び400 mg/kg bw/dayの雌において、観察された。400 mg/kg bw/dayで3匹の雌は歩行失調を示し、それらの1匹は授乳期間において強直性痙攣を示した。摂餌量及び、体重増加量の減少は、雌雄共に400 mg/kg bw/day群で観察された。剖検において、肝細胞肥大が、雌雄共に100 mg/kg bw/day又は高用量群で観察された。400 mg/kg bw/day群の雄において、中心領域のマクロファージの浸潤、肝細胞壊死、及び肝細胞の小胞性細胞質変化が観察された。さらに、顆粒細胞の核濃縮／壊死（雄：1/13、雌：8/13）、及び小脳白質板の壊死（雌：7/13）が400 mg/kg bw/day群において観察された。顆粒細胞の核濃縮／壊死は、100 mg/kg bw/day用量の雌1匹においても観察された。相対肝臓重量の増加が、100 mg/kg bw/day又はそれ以上の雄及び、400 mg/kg bw/day群の雌において観察された。グルコース、及びALPの減少、無機リンの減少が、100 mg/kg bw/day又は高用量群の雄において観察された。腎臓における尿細管上皮の空胞変性が100 mg/kg bw/day又は高用量群の雌において観察された。

100 mg/kg bw/dayにおける雌の小脳及び腎臓の病理組織学的変化、及び雄の臨床変化と併せた雌雄の肝毒性に基づき、この試験の条件下でのチオフェンの反復投与毒性のNOAELは、雌雄共に25 mg/kg/dayであると決定された。チオフェンの治療利用に関するいくつかの事例報告は、黄疸及びそう痒症を伴う肝障害が3～10日間の反復投与後に引き起こされたことを示した。

亜急性吸入毒性試験の概要報告（5匹の雄ラットに濃度0（空気）、1,600、又は3,200 ppm（0、5.52、又は11.04 mg/L）を6時間／日、15日間の中で12回のばく露）において、毒性作用部位は、肝臓、腎臓、胸腺、鼻腔、中枢神経系であった。本試験では、NOAELは決定できなかった。

Salmonella typhimurium 及び *Escherichia coli* の複数菌株を用いる復帰突然変異試験（Ames試験）（OECD TG 471; 化学物質の突然変異原性スクリーニング試験のガイドライン、日本の化審法）において、チオフェンは、代謝活性化の有無に関わらず、陰性だった。さらに、チャイニーズハムスターの肺細胞を用いる *in vitro* 染色体異常試験（OECD TG 473）も代謝活性化の有無に関わらず陰性だった。マウスリンフォーマ突然変異原性試験において、陽性の結果がS9の有無に関わらず得られたが、生存率が10%以下に低下した濃度でのみだった。 *In vivo* 遺伝毒性試験の情報は、入手できない。これらの結果に基づき、チオフェンは、*in vitro* で遺伝毒性でないといみなされる。

チオフェンの発がん性のデータは利用できない。

チオフェンの生殖毒性は、ラットにおける反復投与毒性試験と生殖又は発生毒性スクリーニング試験の併

合試験（OECD TG 422、上記）で調べられた。その試験において、チオフェン処理した全ての群に交配、排卵、及び受胎に有害な影響はなかった。400 mg/kg bw/dayで、3匹の雌は運動失調を示し、そのうちの1匹は授乳期に強直性痙攣を示した。育児及び授乳の消失が、25、100、400 mg/kg bw/day用量でそれぞれ1、2、及び3匹の動物に観察された。生後0日における児動物の生存率、又は性比への有害な影響は、いずれのチオフェン処理群にも検出されなかった。400 mg/kg bw/day群において、出生時及び、生後4日での児動物の体重は低下したが、これらの変化は統計学的に有意ではなく、母動物毒性の二次的影響であるとみられる。チオフェン投与に関連した形態学的異常はどの児動物にもみられなかった。異常授乳及び育児の中断に基づき、雌における生殖毒性のLOAELは、25 mg/kg bw/dayであるとみなされ、繁殖能及び発生毒性のNOAELは400 mg/kg bw/day（最高用量）であるとみなされた。親動物のNOAELは、25 mg/kg bw/dayであるとみなされた（反復投与毒性参照）。

チオフェンは、ヒトの健康に有害性を示す性質がある（反復投与毒性、目及び皮膚刺激性、生殖毒性（異常授乳及び育児中断））。共同化学品アセスメントプログラムの目的のために、ヒト健康の有害性を特徴付けるのに適切なスクリーニングレベルのデータが利用可能である。

環境

大気中に存在するチオフェンは、ヒドロキシラジカルによって分解されると予測される。AOPWIN（1.92版）を用い、計算半減期1.12日、速度定数 $9.53 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/\text{molecule}\cdot\text{sec}$ が空気中におけるヒドロキシラジカルとの反応によるチオフェンの間接的な光酸化に関して得られる。ヒドロキシラジカル濃度は $1.5 \times 10^6 \text{ OH}/\text{cm}^3$ と推測され、ヒドロキシラジカルの概算時間は、12 時間/日であった。

チオフェンは、加水分解性の官能基群の欠如により、環境中において加水分解を受けないと予測される。OECD TG 111と同等の手順による試験は、5日後、50 °C、pH4、7、及び9で水中にチオフェンの加水分解はないことを示した。

OECD TG 301Cに類似した試験が、2週間にわたり活性汚泥とチオフェンを用いて実施された。被験物質の濃度は100 mg/Lで、活性汚泥の濃度は懸濁した固形物にして30 mg/Lであった。試験結果は、BODにより0 %の分解を示した。OECD TG 301Cに類似した試験手順によって、チオフェンは易生分解性ではない。

チオフェンの好氣的生分解性は、種菌として地下水の微生物を用いるマイクロコズムで試験された。使われた種菌は、クレオソートに汚染された場所の地下水に由来する好気性自由生育富化培養菌であった。チオフェンは唯一の炭素供給源として、使用されなかった。しかし、18日の間で主たる基質としてベンゼンとトルエンを用いて好氣的に完全に生分解され、エチルベンゼンで80 %分解された。p-キシレン、o-キシレン、m-キシレン、ナフタレン、1-メチルナフタレンが主たる基質だった場合、チオフェンの5~20 %の生分解が18日間、観察された。これらの結果は、チオフェンが共代謝により適合させた微生物によって好氣的条件下で、同時に分解されることを示す。

チオフェンにばく露されたコイを用いたOECD TG 305に類似した手順によって実施された試験において、生物濃縮係数9.0未満が、15 µg/Lの濃度で6週間のばく露期間で得られた。この試験において、試験魚類の脂質含有値は4.8 %だった。オクタノール/水分配係数を考慮して、生物濃縮係数は、BCFBAF 3.00版による

log Kow 1.81により7.265と計算され得る。チオフェンは生物蓄積しないと予測される。

チオフェンのフガシティーモデル（レベルⅢ）はEPISUITE（4.0版）を使って実施された。入力したパラメーターは、水溶解度3,015 mg/L、沸点84.4 °C、融点-38.3 °C、log Kow 1.81、蒸気圧 9.68×10^3 Pa、ヘンリー定数 2.97×10^2 Pa.m³/moleであった。空気、水、土壌に等しく連続的な放出を仮定すると、チオフェンは主に水及び土壌コンパートメントに分配される。水コンパートメントにだけ放出されたと仮定すると、チオフェンはほとんど水コンパートメントに留まる。ヘンリー定数 2.97×10^2 Pa.m³/mole (2.93×10^{-3} atm.m³/mole) (25 °C) は、水からのチオフェンの揮発性は中程度であると示唆した。土壌への吸着係数log Koc 1.903は、チオフェンが土壌及び底質に低い吸着性を持つことを示した。

以下、急性及び長期毒性試験結果が、水生生物について確定されている；

魚類 [<i>Oryzias latipes</i> , OECD TG 203]:	96 h LC ₅₀ = 31 mg/L (測定)
魚類 [<i>Oryzias latipes</i> , OECD TG 204]:	14 d LC ₅₀ > 30 mg/L (測定)
14 d NOEC = 12 mg/L (行動, 設定)	
ミジンコ [<i>Daphnia magna</i> , OECD TG 202]:	48 h EC ₅₀ = 21 mg/L (測定)
藻類 [<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> , OECD TG 201]:	72 h ErC ₅₀ = 113 mg/L (測定, 生長速度)
72 h EbC ₅₀ = 106 mg/L (測定, 成長曲線下の面積)	

以下、慢性毒性試験結果が水生生物について確定されている；

ミジンコ [<i>Daphnia magna</i> , OECD TG 211]:	21 d LOEC = 8.1 mg/L (測定)
21 d NOEC = 2.8 mg/L (測定)	
藻類 [<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> OECD TG 201]:	72 h NOErC 及び 72 h NOEbC 12 mg/L (測定)

チオフェンは、環境有害性を示す性質を有する（魚類及び脊椎動物に対する急性水生毒性値10～100 mg/L）。この化学物質は易生分解性ではないと考えられ、生物蓄積性をもたないと予測される。共同化学品アセスメントプログラムの目的のために環境有害性を特徴付けるのに適切なスクリーニングレベルのデータが利用可能である。

ばく露

日本（提供国）におけるチオフェンの製造量及び輸入量は、2009年約100トン未満であった。他の地域における現在の製造量の情報は利用できない。

チオフェンは、熱したコハク酸ナトリウムと三硫化リンから合成される。チオフェンは、チオフェン環を形成する硫黄との環化後、脱水素試薬として硫黄及びブタンの脱水素化を利用する工程によって、利用できる市販量が作られる。

チオフェンは、ベンゼンに類似した溶媒として、及び樹脂の原材料として使用される。チオフェンは、色素、又は医薬品の原材料としても使用される。チオフェンは、日本において医薬／農薬／色素の中間体や化学試薬としても用いられる。チオフェンは、コールタール、コールガス、及び工業用ベンゼンにおいてみら

れる。1985年、日本のモニタリングデータによって、チオフェンが0.0002-0.0015 µg/g（乾燥重量）で底質に存在した。しかし検出限界0.005 µg/Lで、表層水中に検出されなかった。日本における加工場所に関する情報が利用できる。この企業において、換気装置及び反応装置からの排気ガスは、気体洗浄装置を使って浄化される。次にこの排気ガスは、大気に放出される。排水洗浄装置からの排水は、産業用廃棄物処理装置により処理される。提供国における環境ばく露の可能性はほとんどない。

蒸気の吸入及び経皮による職業ばく露が予測される。

チオフェンは、加工段階で他の物質になる。したがって、チオフェンが消費者製品に含まれることは予測されない。消費者ばく露の可能性はないと予測される。

[著作権および免責事項について]

[著作権]

本資料の著作権は弊センターに帰属します。引用、転載、要約、複写（電子媒体への複写を含む）は著作権の侵害となりますので御注意下さい。

[免責事項]

本資料に掲載されている情報については、万全を期しておりますが、利用者が本情報を用いて行う一切の行為について、弊センターは何ら責任を負うものではありません。また、いかなる場合でも弊センターは、利用者が本情報を利用して被った被害、損失について、何ら責任を負いません。