

有害性評価書

Ver. 1.1

No.49

千才尿素

Thiourea

化学物質排出把握管理促進法政令号番号：1-181

CAS 登録番号：62-56-6

新エネルギー・産業技術総合開発機構

委託先 財団法人 化学物質評価研究機構

委託先 独立行政法人 製品評価技術基盤機構

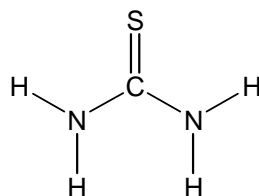
目 次

1. 化学物質の同定情報.....	1
1.1 物質名.....	1
1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号.....	1
1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号.....	1
1.4 CAS 登録番号.....	1
1.5 構造式.....	1
1.6 分子式.....	1
1.7 分子量.....	1
2. 一般情報.....	1
2.1 別 名.....	1
2.2 純 度.....	1
2.3 不純物.....	1
2.4 添加剤又は安定剤.....	1
2.5 現在の我が国における法規制.....	1
3. 物理化学的性状.....	2
4. 発生源情報.....	2
4.1 製造・輸入量.....	2
4.2 用途情報.....	2
4.3 排出経路の推定.....	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
5.2.3 下水処理による除去.....	4
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.....	4
6.1 水生生物に対する影響.....	4
6.1.1 微生物に対する毒性.....	4
6.1.2 藻類に対する毒性.....	5

6.1.3 無脊椎動物に対する毒性	6
6.1.4 魚類に対する毒性.....	6
6.1.5 その他の水生生物に対する毒性	9
6.2 陸生生物に対する影響.....	9
6.2.1 微生物に対する毒性	9
6.2.2 植物に対する毒性.....	10
6.2.3 動物に対する毒性.....	11
6.3 環境中の生物への影響 (まとめ)	12
7. ヒト健康への影響.....	13
7.1 生体内運命	13
7.2 疫学調査及び事例.....	16
7.3 実験動物に対する毒性.....	17
7.3.1 急性毒性	17
7.3.2 刺激性及び腐食性.....	17
7.3.3 感作性	17
7.3.4 反復投与毒性.....	18
7.3.5 生殖・発生毒性.....	19
7.3.6 遺伝毒性	20
7.3.7 発がん性	22
7.4 ヒト健康への影響 (まとめ).....	27
文 献	29
有害性評価実施機関名，有害性評価責任者及び担当者一覧	40
有害性評価報告書外部レビュアー一覧	40

1. 化学物質の同定情報

- 1.1 物質名 : チオ尿素
1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号 : 2-1733
1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号 : 1-181
1.4 CAS登録番号 : 62-56-6
1.5 構造式



- 1.6 分子式 : CH₄N₂S
1.7 分子量 : 76.12

2. 一般情報

2.1 別名

チオウレア、チオカルバミド

2.2 純度

99 %以上 (一般的な製品)

(化学物質評価研究機構, 2002)

2.3 不純物

チオシアン酸塩 (一般的な製品)

(化学物質評価研究機構, 2002)

2.4 添加剤又は安定剤

無添加 (一般的な製品)

(化学物質評価研究機構, 2002)

2.5 現在の我が国における法規制

化学物質排出把握管理促進法：第一種指定化学物質

化学物質審査規制法：指定化学物質 (第二種監視化学物質)

労働安全衛生法：名称等を通知すべき有害物

船舶安全法：毒物類

航空法：毒物

港則法：毒物類

3. 物理化学的性状

外觀: 白色固体 (有機合成化学協会: 有機化学物辞典, 1985)

融点: 176 ~ 178 注) (有機合成化学協会: 有機化学物辞典, 1985)

注: 減圧下では、150 ~ 160 で昇華する (有機合成化学協会: 有機化学物辞典, 1985)。

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: 1.406 (20 /4) (有機合成化学協会: 有機化学物辞典, 1985)

蒸気密度: 2.62 (空気 = 1)

蒸気圧: 0.37 Pa (25) (U.S.NLM: HSDB, 2002)

分配係数: オクタン/水分配係数 log Kow = -1.08 (測定値)、-1.31 (推定値) (SRC: KowWin, 2002)

解離定数: pKa = 2.03 (25) (Dean, 1999)

スペクトル: 主要マススペクトルフラグメント

m/z 76 (基準ピーク = 1.0)、60 (0.44)、43 (0.85) (NIST, 1998)

吸着性: 土壌吸着係数 Koc = 3 (推定値) (SRC: PcKocWin, 2002)

溶解性: 水: 142 g/L (25) (SRC: PhysProp, 2002)

アルコール: 可溶、エーテル: ほとんど不溶

(有機合成化学協会: 有機化学物辞典, 1985)

ヘンリー定数: $2.01 \times 10^{-4} \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$ ($1.98 \times 10^{-9} \text{ atm} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$) (25 、推定値)

(SRC: PhysProp, 2002)

換算係数: (気相、20) 1 ppm = 3.17 mg/m³、1 mg/m³ = 0.315 ppm

4. 発生源情報

4.1 製造・輸入量

2001 年度 (平成 13 年度) 2,116 トン (経済産業省, 2003)

4.2 用途情報

医薬品原料 (サルファチアゾール、チオウラシル、メチオニン)、界面活性剤原料、殺そ剤原料 (サルファナフチルチオ尿素)、金属防錆剤、ゴム薬品、めっき薬品、繊維・紙の樹脂加工剤、フマル酸合成触媒、各種有機合成原料 (チオグリコール酸アンモン等)、合成樹脂原料、ボイラー等清浄剤、染色助剤、浮遊選鉱剤 (化学物質評価研究機構, 2003)

4.3 排出経路の推定

化学物質排出把握管理促進法に基づく「平成 13 年度届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果」によると、チオ尿素は 1 年間に全国合計で届出事業者から大気に 0.001 トン、公共用水域に 114.9 トン排出され、廃棄物に 263.1 トン、下水道に 1.6 トン移動した

と公表されている。また届出外排出量としては対象業種の届出外事業者から 0.85 トン排出されたと推計されている。非対象業種、家庭及び移動体からの排出は無いと推定されている（経済産業省、環境省、2003）。

5. 環境中運命

5.1 大気中での安定性

a. OH ラジカルとの反応性

対流圏大気中では、チオ尿素と OH ラジカルとの反応速度定数は 4.2×10^{-11} cm³/分子/秒（25℃、推定値）である（SRC:AopWin, 2002）。OH ラジカル濃度を $5 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6$ 分子/cm³ とした時の半減期は 5～9 時間と計算される。

b. オゾンとの反応性

チオ尿素とオゾンとの反応性については、調査した範囲内では報告されていない。

c. 硝酸ラジカルとの反応性

チオ尿素と硝酸ラジカルとの反応性については、調査した範囲内では報告されていない。

5.2 水中での安定性

5.2.1 非生物的分解性

チオ尿素には加水分解を受けやすい化学結合はないので、水環境中では加水分解されない。

5.2.2 生分解性

チオ尿素は、化学物質審査規制法に基づく好氣的生分解性試験では、被験物質濃度 100 mg/L、活性汚泥濃度 100 mg/L、試験期間 2 週間の条件において、生物化学的酸素消費量（BOD）測定での分解率は 3% であり、難分解性と判定されている。なお、全有機炭素（TOC）測定での分解率は 7% で、高速液体クロマトグラフ（HPLC）測定での分解率は 10% で、吸光光度測定での分解率は 14% であった（通商産業省、1979）。

5 日間のクロードボトル試験で、馴化していない場合 1.5%、馴化している場合 8.9% 分解した（NAPM, 1974a,b）。10 ml の活性汚泥を 0.5% のグルコースと 0.15 mg/L（条件 I）及び 7.6 mg/L（条件 II）のチオ尿素を含む 90 ml の無機培地に加え、硫酸塩の生成で生分解性を調べた。20 週間後にそれぞれ 14%（条件 I）及び 2%（条件 II）のチオ尿素の硫黄が硫酸塩に変化した（Lashen and Starkey, 1970）。本質的生分解性試験である修正 SCAS 試験（半連続的活性汚泥法）でのチオ尿素の異なる試験室で実施された計 5 回の分解性試験結果が得られており、一つは 1 か月以上の馴化の後でも全く分解しなかったが、残りは溶存有機炭素（DOC）測定で 20% 以上の分解率が得られている（Broecker et al., 1984; Fischer, 1985; Friesel et al., 1985）。

嫌氣的条件では下水汚泥を用いての実験でほとんど生分解しないとの報告がある（Lashen, 1965）。

以上から、チオ尿素は容易に生分解されないと推定されるが、馴化などの特定の条件が調っ

た場合は、生分解による除去の可能性がある。

5.2.3 下水処理による除去

チオ尿素の下水処理による除去については、調査した範囲内では報告されていない。

5.3 環境水中での動態

ヘンリー定数から、大気中への揮散による水中からの消失は少ないと推定される (Lyman et al., 1990)。チオ尿素は、土壌吸着係数 K_{oc} の値 3 (3 章参照) から、水中の懸濁物質及び底質には吸着され難いと推定される。チオ尿素については、蒸気圧が 0.37 Pa (25) と小さいが、水への溶解度が 142 g/L (25) と大きいので、ヘンリー定数は $2.01 \times 10^{-4} \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$ (25) と小さい (3 章参照)。したがって、チオ尿素は水環境から大気へ揮散され難いと推定される。

以上及び 5.2 より、環境水中にチオ尿素が排出された場合は、容易には生分解されないが、馴化などの条件が調べば生分解される可能性がある。水中から大気中への揮散や、水中の懸濁物質への吸着と底質への移行は小さい考えられる。

5.4 生物濃縮性

化学物質審査規制法に基づくコイを用いた6週間の濃縮性試験において、水中濃度が 3 mg/L 及び 0.3 mg/L における生物濃縮係数 (BCF) はそれぞれ 0.2 未満及び 2 未満であり、チオ尿素は濃縮性がない又は低いと判定されている (通商産業省, 1979)。

また、24 時間の止水試験では、藻類 (クロレラ) の BCF は 54 であったとの報告がある (Geyer et al., 1984)。

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 微生物に対する毒性

チオ尿素の微生物に対する毒性試験結果を表 6-1 に示す。

シュードモナスの細胞増殖阻害試験で 18 時間 EC_{10} は 1,265 mg/L であった (RCC NOTOX, 1988)。また、都市下水処理活性汚泥中の好気性微生物の酸素消費量抑制を指標とする 10 分間 EC_{50} は 4,400 mg/L (Grunwald, 1984)、海洋性発光細菌 (*Photobacterium* 属) の発光阻害を指標とした 15 分間 EC_{50} は 3,324 mg/L (Govers et al., 1986)、20 分間 EC_{50} は 3,100 mg/L (FV (Forschungsvorhaben), 1991) であった。

表 6-1 チオ尿素の微生物に対する毒性試験結果

生物種	温度 ()	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
細菌 <i>Pseudomonas putida</i> (シュードモナス)	25	18 時間 EC_{10} 18 時間 EC_{95}	増殖阻害	1,265 27,200	RCC NOTOX, 1988

生物種	温度 ()	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
都市下水処理活性汚泥 中好気性微生物	ND	10 分間 EC ₂₀ 10 分間 EC ₅₀ 10 分間 EC ₈₀	酸素消費量阻害	205 4,400 100,000	Grunwald, 1984
<i>Photobacterium phosphoreum</i> (海洋性発光細菌)	ND	15 分間 EC ₅₀	発光阻害	3,324	Govers et al., 1986
	15	20 分間 EC ₁₀ 20 分間 EC ₂₀ 20 分間 EC ₅₀		570 1,000 3,100	FV(Forschungsv orhaben), 1991
都市下水処理活性汚泥 中好気性微生物	ND	400 分間 EC ₅₀	酸素消費量阻害	100	NAPM, 1974a, b

ND: データなし

6.1.2 藻類に対する毒性

チオ尿素の藻類に対する毒性試験結果を表 6-2 に示す。

淡水緑藻のセネデスムス及びセテナストラムを用いた生長阻害試験について報告されている。

セネデスムスを用いて 2 つの研究室で実施されたそれぞれ 3 回の試験結果の範囲は、96 時間 EC₅₀ が 3.8 ~ 10 mg/L であった(Friesel et al, 1984; Geyer et al., 1985)。セテナストラムでは 7 日間 EC₅₀ は 1 ~ 10 mg/L (NAPM, 1974a,b) であった。NOEC に相当する 96 時間 EC₁₀ の最小値はセネデスムスの 0.42 mg/L であった (Geyer et al., 1985)。

また、緑藻類 (*Scenedesmus obliquus*, *Chlorella variegata*)、珪藻類 (*Gomphonema parvulum*, *Nitzschia palea*) を用いてスクリーニング試験を実施した結果、試験濃度 2 mg/L で暴露開始 7 ~ 14 日目ではそれぞれの藻類は対照区と比較すると生長阻害がみられたが、14 ~ 21 日目にはいずれも良好な生長がみられたとの報告もある (Palmer and Maloney, 1955)。

表 6-2 チオ尿素の藻類に対する毒性試験結果

生物種	試験法/ 方式	温度 ()	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
淡水						
<i>Scenedesmus subspicatus</i> (緑藻、セナ'スラム)	止水	22	96 時間 EC ₁₀	生長阻害	0.42 (0.3-0.6)	Geyer et al., 1985
			96 時間 EC ₅₀	3 回の平均値 (範囲)	6.8 (4.8-10) (n)	
			96 時間 EC ₁₀	生長阻害	0.83 (0.5-1.3)	Friesel et al, 1984
			96 時間 EC ₅₀	3 回の平均値 (範囲)	4.4 (3.8-4.0) (n)	
<i>Selenastrum capricornutum</i> ¹⁾ (緑藻、セテナストラム)	止水	20 ± 1	7 日間 EC ₅₀	生長阻害	1-10 (n)	NAPM, 1974a, b

ND: データなし、(n): 設定濃度、1) 現学名: *Pseudokirchneriella subcapitata*

6.1.3 無脊椎動物に対する毒性

チオ尿素の無脊椎動物に対する毒性試験結果を表 6-3 に示す。

急性毒性については、淡水種のオオミジンコを用いた試験の報告がある。毒性値は、24 時間 EC₅₀ で比較すると非常にバラツキがみられ (5.6 ~ 6,000 mg/L)、毒性の分類は困難である。この原因として濃度と効果の関係が明確でなく、試験の再現性が悪いためであるとされている (Broecker et al., 1984; Friesel et al 1984; Rott, 1981)。また、48 時間 EC₅₀ のデータは少ないが、24 時間 EC₅₀ が 5,000 mg/L 超の時、48 時間 EC₅₀ が 35 mg/L であるとの報告があり (Nusch, 1992)、時間とともに毒性は急激に強まることを示している。

長期毒性では、オオミジンコの 21 日間繁殖試験の報告があり、繁殖を指標とした NOEC は 0.75 mg/L であり、急性毒性と比べるとさらに毒性が強まる傾向がある。同じ 21 日間繁殖試験で LOEC が 0.25 mg/L 以下 (Broecker et al., 1984) であった報告もあるが、この試験では対照区の親一頭当たりの産仔数がテストガイドラインの有効性基準を満たしておらず、信頼性は低い。また、オオミジンコの繁殖を指標とした 21 日間 NOEC を 0.1 mg/L とした報告 (Rudolph, 1985) もあるが、原著での確認が出来ないため、本評価書では参考値として扱う。

調査した範囲では海産種での報告は得られなかった。

表 6-3 チオ尿素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 ()	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、オオミジンコ)	生後 24 時間 以内	ND	ND	ND	ND	96 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	1.8 (n)	NAPM, 1974a,b
		ND	ND	ND	ND	24 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	110 (n)	Rott, 1981
		EEC ¹⁾ 止水	20	ND	ND	24 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	4,000- 6,000 (n)	Broecker et al., 1984
		EEC ¹⁾ 半止水				21 日間 LOEC 繁殖	0.25 (n)	
		EEC ¹⁾ 止水	20	285.6	7.6- 7.7	24 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	5.6 (n)	Friesel et al., 1984
		EEC ¹⁾ 半止水				21 日間 NOEC 繁殖 21 日間 NOEC 初産日	0.75 2.0 (n)	
		止水	20	250	8.2	48 時間 LC ₅₀	9 (n)	Maas, 1990
		ND	ND	ND	ND	24 時間 EC ₅₀ 48 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	> 5,000 35 (n)	Nusch, 1992

ND: データなし、(n): 設定濃度、1) 現欧州連合 (EU) テストガイドライン

6.1.4 魚類に対する毒性

チオ尿素の魚類に対する毒性試験結果を表 6-4、チオ尿素の魚類に対する長期毒性試験結果表 6-5 に示す。

淡水魚としては、ゼブラフィッシュ、ファットヘッドミノ、メダカ等に関する急性毒性データがある。48 あるいは 96 時間暴露による LC₅₀ は 100 ~ 16,000 mg/L の範囲にあった。また、急性毒性ではないが、グッピーの致死及び毒性症状を指標とした 14 日間 NOEC が 5,000 mg/L という報告がある (Friesel et al 1984)。調査した範囲では海水魚に関する急性毒性の報告は得られていない。

魚類の長期試験の報告はあるが、主に抗甲状腺剤としての魚類の甲状腺代謝や内分泌系への影響等、生理的な研究に関するものである。これらの報告からは NOEC や毒性閾値を推定できないが、甲状腺や生殖腺などに影響がみられている。

表 6-4 チオ尿素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 ()	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<i>Danio rerio</i> (ゼブラフィッシュ)	ND	ND	ND	ND	ND	48 時間 LC ₅₀	16,000 (n)	Korte & Greim, 1981
	ND	ND	ND	ND	ND	48 時間 LC ₅₀	10,000 (n)	Rudolph, 1985
	3 ± 0.5 cm 約 2 g	半止水	ND	ND	ND	96 時間 LC ₅₀ 14 日間 NOEC 致死、症状	> 10,000 5,000 (n)	Friesel et al., 1984
<i>Pimephales promelas</i> (ファットヘッドミノ)	ND	ND	ND	脱塩素水道水	7.0- 7.5	96 時間 LC ₅₀	> 100 (n)	NAPM, 1974 a,b
	ND	止水	22 ± 1	40-48	7.2- 7.6	96 時間 LC ₀	> 600 (m)	Curtis & Ward 1981
<i>Oryzias latipes</i> (メダカ)	約 0.2 g	JIS 半止水	25	ND	ND	48 時間 LC ₅₀	< 1,000 (n)	通商産業省, 1992
<i>Leuciscus idus</i> (コイ科の一種)	ND	半止水	ND	48	ND	48 時間 LC ₅₀ 48 時間 NOEC	> 10,000 > 10,000 (n)	TNO, 1988

ND: データなし、(m): 測定濃度、(n): 設定濃度

表 6-5 チオ尿素の魚類に対する長期毒性試験結果

生物種	暴露方法・暴露期間等	結果	文献
<i>Poecilia reticulata</i> (グッピー)	300 mg/L、 孵化～性成熟の 90 日 間暴露、 半止水 (換水 1 回/週)、22	甲状腺及び上皮小体の過形成及び肥大 対照群に比べ体重増加の抑制 性分化及び性腺成熟の遅延	Gaiser, 1952
<i>Phoxinus laevis</i> (コイ科アブラヤ類)	1000 mg/L、67-154 日間暴露、 10 ± 1	67 日後; 外観 (体長/体重に) は変化なし。雄 は精子形成の低下～精子無形成。雌は受精卵 の発育遅延 (以上対照群との比較) 154 日後; 生存雄に第二性徴 (頭部結節、 色の発現) の発現無し。生存雌 (4 尾) 受精 卵のサイズ減少	Barrington & Matty, 1952

生物種	暴露方法・暴露期間等	結果	文献																
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	1200 及び 4800 mg/kg 餌、 経口で 15 及び 20 か月間	チオ尿素暴露により肝臓がんが発現 <table border="1"> <thead> <tr> <th>飼料中濃度 (mg/kg)</th> <th>暴露期間 (月)</th> <th>発生率</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">1,200</td> <td>15</td> <td>4/40</td> </tr> <tr> <td>20</td> <td>12/42</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">4,800</td> <td>15</td> <td>3/32</td> </tr> <tr> <td>20</td> <td>7/38</td> </tr> <tr> <td>0 (対照群)</td> <td></td> <td>0/400</td> </tr> </tbody> </table>	飼料中濃度 (mg/kg)	暴露期間 (月)	発生率	1,200	15	4/40	20	12/42	4,800	15	3/32	20	7/38	0 (対照群)		0/400	Halver, 1967
飼料中濃度 (mg/kg)	暴露期間 (月)	発生率																	
1,200	15	4/40																	
	20	12/42																	
4,800	15	3/32																	
	20	7/38																	
0 (対照群)		0/400																	
<i>Oncorhynchus nerka</i> (ハニサケ)	300, 600 mg/L、性成熟最終期から 7-14 週間暴露 半止水 (換水 2 回/週)、10	甲状腺への影響あり(組織学的) 精巢、二次性徴に影響なし 皮膚厚の自然増加に軽度の障害あり。 性腺刺激ホルモン産生細胞を含む下垂体前葉細胞に変化 生殖腺摘出魚では甲状腺上皮の肥大 (下垂体前葉背尾部の甲状腺刺激ホルモン分泌細胞肥大と組織学的変化と関連)	McBride & Van Overbeeke, 1975																
<i>Hypseleotris galli</i> (カアナコ科、オコトキ属)	成魚、 25 及び 200 mg/L、3 週間暴露	25 mg/L; 甲状腺の強度の肥大 200 mg/L; 甲状腺の強度の肥大、卵黄形成の障害	Mackay, 1973																
<i>Ophiocephalus punctatus</i> (インテイアンスネークヘッド、タイワンドジョウ科)	成熟前個体 (8-10 g)、 1,000 mg/L、30 日間暴露 止水、25	肝臓のタンパク、RNA 含有量の低下 体重増加の抑制 肝臓と筋肉の DNA 含有量及びアンモニア態窒素、尿素態窒素は対照群と同程度	Ray & Medda, 1977																
<i>Clarius batrachus</i> (ウオキングキャットフィッシュ、ヒレマス科)	300 mg/L、3 か月間暴露、 半止水 (換水 3 回/週)	甲状腺ろ胞細胞の充血、肥大、過形成	Sathyasesan et al., 1978																
<i>Colisa fasciatus</i> (ハシロイトグラミ、トウキョウ科)	成魚、300 mg/L、4 週間暴露、 半止水 (換水 2 回/週)	精巢間質細胞の数とサイズの減少 (対照群との比較) 二次性徴 (皮膚色と腹部/背部鰭のサイズ) 発現への影響	Misra & Pandey, 1984																
<i>Garra mullya</i> (コイ科の一種)	野生個体を採取し、14 日間順化 後供試、100-500 mg/L、 120 日間以上暴露	生殖巣及び肝臓指数の減少 肝臓、生殖器官のコレステロール含有量の増加	Wani & Latey, 1984																
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	幼魚(14-17cm) 0, 100 µg チオ尿素 /0.2mL Coatland 塩液、2 週間暴露 T4 投与群、T4+チオ尿素投与群を設ける。	投与 2-3 日以内; T4, T3 レベルの低下(対照、T4 投与群、T4+チオ尿素投与群に比べ) 投与 2 週後; チオ尿素投与群の T4, T3 レベルは正常にもどる。	Birks et al., 1985																
<i>Phoxinus phoxinus</i> (ヨロヅルミナ、コイ科)	0.025 ~ 0.25 mg/L、4 週間以上暴露	警報物質細胞の数と大きさの減少 粘液細胞の数と大きさの増加 影響発現の閾値の記載なし	Pfeiffer et al., 1985																
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	1 年魚、半止水/流水、10 実験 :300 mg/L 淡水で 18 日間飼育、その後 300 mg/L 塩水に移行、14 日間飼育 実験 :500 mg/L 淡水で 2 日間飼育、その後 500 mg/L 塩水に移行、14 日間飼育 淡水/塩水移行時の処置	実験 : 塩水移行後 ATP 分解酵素活性の適応的上昇の遅延 (対照群との比較) 実験 : 塩水移行後 鰓の Na ⁺ /K ⁺ -ATP 分解酵素活性の低下、血漿中 Na, K 濃度は淡水中では低下、塩水中では上昇し、T4 の代償作用なし。	Madsen, 1989																

生物種	暴露方法・暴露期間等	結果	文献
	対照群; 0.9%NaCl/0.05N NaOH 生理食塩溶液 0.1mL 腹腔 内投与 投与群; 25gNa ⁺ -L-T ₄ (Thyroxine) /0.1mL 生理食塩溶液 腹腔 内投与		

6.1.5 その他の水生生物に対する毒性

チオ尿素の両生類に対する試験結果を表 6-6 に示す。

カエルの卵を用いた 96 時間暴露試験で 100 mg/L の濃度では奇形は観察されなかった (Ghate, 1985)。

表 6-6 チオ尿素の両生類に対する毒性試験結果

生物種	暴露方法・暴露期間	結果	文献
<i>Microhyla ornat</i> (ヒマカイル)	100 mg/L、カエルの卵(周囲のゼリー状物質を除去)～幼生期(96 時間)、pH 7.2、23 - 30	各器官、脊索に奇形の発現なし。	Ghate, 1985

6.2 陸生生物に対する影響

6.2.1 微生物に対する毒性

チオ尿素の陸生微生物に対する毒性試験結果を表 6-7 に示す。

土壌中の細菌及び菌類 (Frederick et al., 1957)、ペニシリウム属 (Lashen and Starkey, 1970)、作物病原菌類 (Pandey et al., 1976)、土壌中硝化細菌 (Kubota and Asami, 1985) を用いた試験がある。

10 g/kg 土壌の濃度で土壌に混合すると 42 週間後の土壌細菌、土壌菌類の総数は 99% 以上減少した (Frederick et al., 1957)。ペニシリウム属の一種 (*Penicillium rugulosum*) では 1,000 mg/L 培地の濃度で増殖率の低下、2,000 mg/L 培地で増殖の停止がみられた (Lashen and Starkey, 1970)。また、Pandey らによると作物病原菌の一種 (*Helminthosporium sativum*) では増殖の停止が 750 mg/L 培地、*Fusarium oxysporum f. udum* では 1,000 mg/L 培地でみられる (Pandey et al., 1976)。

土壌硝化細菌はチオ尿素が土壌中窒素含量の 10% を占めると、アンモニアの硝酸/亜硝酸への酸化を完全に抑制するとの報告がある (Kubota and Asami, 1985)。

表 6-7 チオ尿素の陸生微生物に対する毒性試験結果

生物種	試験条件	試験濃度	試験結果	文献
土壌中 細菌/菌類	土壌の水分 含量; 40%	10 g チオ尿 素/kg 土壌	チオ尿素を添加寒天培地で培養、細菌/菌類数の計数 42 週培養後、細菌+放線菌数の減少 (数百万個/g 土壌 2-3,000 個/g 土壌) 減少率; 99% 以上	Frederick et al., 1957

生物種	試験条件	試験濃度	試験結果	文献
<i>Penicillium rugulosum</i> (カビの一種)	7日間培養、28	100、250、500、1,000及び2,000 mg/L	500 mg/L以下で誘導期にpHの大幅低下がみられたが、対数増殖期は継続(2-5日) 1,000 mg/L 増殖率低下 2,000 mg/L 増殖停止	Lashen & Starkey, 1970
<i>Helminthosporium sativum</i> (作物病原菌) <i>Fusarium oxysporum f. udum</i> (作物病原菌)	Czapek 培地、15日間26で培養、菌糸を回収洗浄後、65、96時間の乾燥	10-1,000 mg/L	菌糸乾重量と糖含量の減少(用量依存的) 増殖停止 750-1,000 mg/L (<i>H. sativum</i> 及び <i>F. oxysporum</i>) 糖の消失 500 mg/L以上 (<i>H. sativum</i>)、1,000 mg/L (<i>F. oxysporum</i>)	Pandey et al., 1976
土壌硝化細菌	窒素濃度 200 ppm 0.5mLの栄養培地(400 µg アンモニア) 0.3-0.4mLの水を1gの風乾供試土に添加 20日間、30で培養	100 及び 200 µg/L 培地のチオ尿素溶液	用量依存的な硝化の阻害 チオ尿素が窒素含量の10%を占めると、アンモニアの硝酸/亜硝酸への酸化を完全に抑制	Kubota & Asami, 1985
土壌菌叢	ND	500mg/kg 土壌	菌相に変化 <i>Trichoderma harzianum</i> 及び <i>Penicillium pupurogenum</i> の増殖に好影響 <i>Sclerotium rolfsii</i> の発芽を阻害	Cannullo et al., 1992

ND: データなし

6.2.2 植物に対する毒性

チオ尿素の陸生植物に対する毒性試験結果を表 6-8 に示す。

作物等を用いたいくつかの試験が実施されている (Friesel et al., 1984; Glazer and Orion, 1984; Pestemer and Auspurg, 1986)。

カブラの生長に関する14日間EC₅₀は15 mg/kg 乾土、カラスムギでは190 mg/kg 乾土である (Friesel et al, 1984)。

表 6-8 チオ尿素の陸生植物に対する毒性試験結果

生物種	試験条件	試験濃度	試験結果等	濃度	文献
<i>Lycopersicon esculentum</i> (トマト)	培地中で4週間暴露	12 mg/L 18 23 46	根の生育 45%増加 45%減少 60%減少 30%減少		Glazer & Orion, 1984
<i>Brassica rapa</i> (カブ) / <i>Avena sativa</i> (カラスムギ)	ファイトトロン内での高等植物の発育試験 (OECD TG 208)	総植物体重量/総種子数 総植物体重量/総生育植物数	14日間EC ₅₀ 14日間EC ₅₀	15 32 mg/kg 乾土 190 205 mg/kg 乾土	Friesel et al., 1984

生物種	試験条件	試験濃度	試験結果等				濃度	文献	
作物等 15 種	ファイトトロンでの 14 日間作物発育試験 (BBA 法) 10-1,000 mg/kg 乾土 (土質; 埴土質砂 埴土; 1%, シルト; 26%, 砂; 72% 有機炭素 1.5%, pH; 6.0) 発芽率及び新芽重量測定	作物発育試験						Pestemer & Auspurg, 1986	
		+: 刺激、A: NOEL、 B: <EC ₃₀ >、 C: EC ₃₀ ~ EC ₅₀ 、 D: > EC ₅₀							
			チオ尿素添加量	1mg/kg 土壌	10	100	1,000		
		植物							
		<i>Sinapis alba</i> シロカヲ	+	A	B	D			
		<i>Brassica napus</i> マスタート	A	+	A	D			
		<i>Brassica rapa</i> カヲ	+	+	C	D			
		<i>Brassica chinensis</i> チンゲンサイ	B	+	C	D			
		<i>Raphanus sativus</i> ハツカゴイソ	+	+	+	D			
		<i>Vicia sativa</i> ハハスエントウ	B	B	C	D			
		<i>Phaseolus aureus</i> フントウ	B	B	C	D			
		<i>Trifolium pratense</i> アカメクサ	A	B	D	D			
		<i>Trigonella melilotus</i> コハ	A	B	C	D			
		<i>Lolium perenne</i> ホソムキ	B	+	+	D			
		<i>Avena sativa</i> カヌムキ	+	+	+	D			
		<i>Triticum aestivum</i> コムギ	+	±	+	D			
<i>Sorghum vulgare</i> ソルガム	A	+	C	D					
<i>Lepidium sativum</i> コショウソウ	A	+	B	D					
<i>Lactuca sativa</i> レタス	B	+	D	D					

6.2.3 動物に対する毒性

チオ尿素の陸生動物に対する毒性試験結果を表 6-9 に示す。

シマミミズの 28 日間 LC₅₀ は 3,550mg/kg 乾土 (Friesel et al, 1984) 及び 1,000 mg/kg 乾土超 (Rudolph, 1985)、ネコブセンチュウの一種の成虫化率は 6 mg/L 培地の濃度で 50 ~ 80% (対照は 90%)、ホシカメムシの一種の局所投与 (親には混餌投与を併用) による成虫化の IC₅₀ は、0.01mg/L と 0.025 mg/L の間の値である (Bhide, 1991)。

表 6-9 チオ尿素の陸生動物に対する毒性試験結果

生物種	試験条件	エンドポイント	影響濃度 (mg/L)	文献
<i>Eisenia foetida</i> (貧毛類、シマミミズ)	ND	28 日間 LC ₅₀	3,550_ mg/kg 乾土	Friesel et al, 1984
	ND		>1,000 mg/kg 乾土	Rudolph, 1985

生物種	試験条件	エンドポイント	影響濃度 (mg/L)	文献																																
<i>Meloidogyne javanica</i> (線虫類、ジャワネコセンチュウ)	濃度 4-46 mg/L、96 時間暴露	4 週間後の成虫化率: 0 mg/L (対照): 90% 6 mg/L : 50-80% 12 mg/L 以上: 10-30% 12mg/L 以上では根瘤組織は細胞質のない多核細胞がわずかに発達 このセンチュウを 96 時間、100 mg/L までのチオ尿素溶液に漬け、その後トマト根部(チオ尿素処理なし)を含んだ培地に移した場合、死亡率の増加無し、チオ尿素はトマト根に取り込まれた後殺線虫作用を示すと結論		Glazer & Orion, 1984																																
<i>Dysdercus similis</i> (昆虫類、ホカメシの一種)	卵、幼虫、擬蛹、成虫への局所投与(成虫には混餌投与併用)	<table border="1"> <thead> <tr> <th>濃度 (mg/L)</th> <th>卵死亡率 (%)</th> <th>ふ化率 (%)</th> <th>生残成虫 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>4</td> <td>95</td> <td>ca. 92</td> </tr> <tr> <td>0.005</td> <td>14-26</td> <td>80</td> <td>75</td> </tr> <tr> <td>0.01</td> <td>20-26</td> <td>70</td> <td>57</td> </tr> <tr> <td>0.025</td> <td>30-42</td> <td>50</td> <td>40</td> </tr> <tr> <td>0.03</td> <td>46-54</td> <td>30</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>0.04</td> <td>56-64</td> <td>20</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>0.05</td> <td>70-90</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>幼虫(5 齢)から変態した成虫に形態的な奇形(脚、腹部、翅)</p> <p>別実験として 0.002mg/L を投与した 3, 5, 7 日齢成虫に行動の変化及び繁殖性の低下(卵巣萎縮)がみられ 2 日後に死亡 0.002mg/L を成虫化後 3-7 日に投与し、その後対照群と同条件の飼育で一部の個体は 8 日までに卵巣を含め正常に回復</p>	濃度 (mg/L)	卵死亡率 (%)	ふ化率 (%)	生残成虫 (%)	0	4	95	ca. 92	0.005	14-26	80	75	0.01	20-26	70	57	0.025	30-42	50	40	0.03	46-54	30	20	0.04	56-64	20	10	0.05	70-90	0	0		Bhide, 1991
濃度 (mg/L)	卵死亡率 (%)	ふ化率 (%)	生残成虫 (%)																																	
0	4	95	ca. 92																																	
0.005	14-26	80	75																																	
0.01	20-26	70	57																																	
0.025	30-42	50	40																																	
0.03	46-54	30	20																																	
0.04	56-64	20	10																																	
0.05	70-90	0	0																																	

6.3 環境中の生物への影響 (まとめ)

チオ尿素の環境中の生物に対する毒性影響については、発光や呼吸等の生理作用、致死、増殖、生長(成長)、繁殖などを指標とした試験報告がある。また、魚類の長期毒性試験の報告はあるが、甲状腺代謝や内分泌系への影響等生理的な研究に関するもののみである。

水生微生物について毒性影響に関する最小値は、シュードモナスの細胞増殖阻害試験での 18 時間 EC₁₀ の 1,265mg/L であった。

藻類の毒性影響については、淡水緑藻セネデスムスを用いて 2 つの研究室で実施されたそれぞれ 3 回の生長阻害試験結果の範囲は、96 時間 EC₅₀ は 3.8 ~ 10 mg/L であった。セレナストラムでは 7 日間 EC₅₀ は 1 ~ 10 mg/L であった。これらの結果から、急性毒性については GHS 急性毒性有害区分 II に相当し、強い有害性を示す。また、NOEC に相当するセネデスムスの 96 時間 EC₁₀ は 0.42 mg/L であった。

無脊椎動物の急性毒性については、淡水種のオオミジンコに対しては、24 時間 EC₅₀ で比較すると非常に大きなバラツキがみられ (5.6 ~ 6,000 mg/L)、有害性の分類をすることは困難である。この原因としては濃度 - 影響の関係が明確でなく、試験の再現性が悪いためであるとされている。また、48 時間 EC₅₀ のデータは少ないが、24 時間 EC₅₀ が 5,000 mg/L 超の時、48 時間

EC₅₀ が 35 mg/L であるとの報告があり、時間とともに毒性は急激に強まることを示している。長期毒性については、オオミジンコの 21 日間繁殖試験における NOEC は 0.75 mg/L であった。

淡水魚としては、ゼブラフィッシュ、ファットヘッドミノー、メダカ及びウグイに関する急性毒性データがある。48 ないし 96 時間暴露による LC₅₀ は 100 ~ 16,000 mg/L の範囲にあり、GHS 急性毒性有害性区分に該当しない。また、グッピーの致死及び毒性症状を指標とした 14 日間 NOEC は 5,000 mg/L であった。魚類の長期毒性試験の報告はあるが、甲状腺代謝や内分泌系への影響等生理的な研究に関するものであるため NOEC は算出されていない。

カエルの卵を用いた 96 時間暴露試験で 100 mg/L の濃度で奇形の発現はないとの報告がある。

陸生生物については、10 g/kg 土壌の濃度で土壌に混合すると 42 週間後の土壌細菌及び菌類の総数は 99% 以上減少した。ペニシリウム属の一種では 1,000 mg/L 培地の濃度で増殖率の低下、2,00 mg/L 培地で増殖の停止がみられた。また、作物病原菌の一種では 750 ~ 1,000 mg/L 培地で増殖の停止がみられる。

その他、土壌硝化細菌の硝化抑制作用に関する報告がある。また、陸生植物へのチオ尿素の毒性について、カブラ、カラスムギの生長に関する試験報告、陸生動物への毒性影響についてはシマミズズの急性毒性試験、ジャワネコブセンチュウの一種及びホシカメムシの一種等に関する試験報告がある。

以上から、チオ尿素の水生生物に対する急性毒性は、藻類に対して GHS 急性毒性有害性区分 II に相当し、強い有害性を示す。長期毒性の最小値は、藻類であるセネデスムスの生長阻害を指標とした 96 時間 EC₁₀ の 0.42 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、セネデスムスの生長阻害を指標とした 96 時間 EC₁₀ の 0.42 mg/L である。

7. ヒト健康への影響

7.1 生体内運命

a. 吸収、排泄

ヒトに 200 mg/kg のチオ尿素を経口投与した場合、血中濃度は 30 分後に最高になり、48 時間後には血中から検出されない。尿中への排出は 30 分後に始まり、48 時間後には尿には検出されなかった (Williams and Kay, 1945)。

³⁵S-チオ尿素をラットの腹腔内投与した試験で、48 時間以内に投与量の 98% が尿中に検出され、クロマトグラフィーにより、その大部分は未変化体のチオ尿素であり、残りは少量の無機硫酸 (6.2%) と硫酸エーテル体 (5.9%) であった (Schulman and Keating, 1950)。

チオ尿素を 2.0 mg/kg の用量で水に溶解しウサギに経皮投与すると、投与量の 4% は尿中に検出されたが、チオ尿素の結晶を経皮投与した場合、尿中からの検出率は 0.1% であった (TNO, 1979a, 1980)。

b. 分布、代謝

¹⁴C-チオ尿素 0.05 mg を妊娠後期の NMRI マウスに静脈内投与し、全身オートラジオグラフィーにより体内分布を調べた。甲状腺には他の組織に比べ残留時間が長く 4 日間以上であった。甲状腺以外に大動脈・大静脈血管壁、副腎皮質、乳腺、肝臓、肺、腎臓に放射能の増加がみられた。胎児組織にも分布した(Slanina et al., 1973)。

³⁵S-チオ尿素は、ラットの胎盤を容易に通過し、胎児の甲状腺/血清濃度比率は妊娠 17 日には 1 以上に上昇し、20 日まで増加が確認された(Shepard, 1963)。

雄の SD ラットを用い ¹⁴C-チオ尿素を腹腔内投与した場合、肝臓、腎臓及び肺のタンパク質に結合した (Hollinger et al., 1974)。同様に投与した場合、肺では 24 時間後に肺胞壁に均一に分布することが確認されている (Hollinger et al., 1976b)。

チオ尿素のタンパク質への作用点はタンパク質のジスルフィド結合部であると推定され、チオ尿素の付加によりタンパク質に生成するジスルフィドは加水分解して、チオスルフェン酸と尿素になる (Malooof and Soodak, 1961)。チオ尿素がタンパク質に結合すると、タンパク質の構造と機能に変化が生じることが考えられる (GDCh BUA, 1998)。

ラットに ¹⁴C-チオ尿素の 0.16 mg/kg 又は 160 mg/kg を静脈内投与した場合、タンパク質やペプチドのような高分子に共有結合することが確認された。その後、チオ尿素が血漿から消失する時間として、低用量では第 () 相半減期は 0.69 時間であったのに対し、高用量では大きく遅れ、第 () 相半減期は 7 時間を必要とした。低用量での静脈内投与 60 分後には非常に高い放射能活性が、肺、胸腺、ハーダー腺にみられたが、高用量では放射能活性は殆ど均一に全身にみられた (Hirate et al., 1982)。生後 1 日、1、3、8 週齢の各成長段階のマウスを用い、チオ尿素の静脈内投与後の全血中濃度の測定及び全身オートラジオグラフィーを行い、成長に伴うチオ尿素と高分子との共有結合からの脱着の変化を調べた。生後 1 日及び 1 週齢のマウスは、3 及び 8 週齢のマウスに比べ全身からのクリアランスは非常に遅く、腎臓によるクリアランスが遅いのと一致した。生後 1 日及び 1 週齢のマウスに ¹⁴C-チオ尿素を静脈内投与し 60 分後のオートラジオグラフィーは全身に均一な分布を示したが、3 週及び 8 週齢のマウスでは肝臓と肺に放射能活性が強く、局在した。肝臓及び肺抽出物を定量しチオ尿素と共有結合する肝臓と肺の高分子(タンパク質)量に齢による差があることが確認され、肺の毒性との関連が示唆された (Hirate et al., 1983)。

c. 甲状腺における代謝及び作用機作

³⁵S-チオ尿素の投与によるオートラジオグラフィーで甲状腺に選択的、継続的な放射能活性がみられた (Schulman 1950)。

ヨウ素又はヨウ化物及び過酸化水素の存在下で、チオ尿素は甲状腺のペルオキシダーゼにより不安定な二硫化ホルムアミジン ($\text{NH}_2(\text{NH})\text{CSSC}(\text{NH})\text{NH}_2$) に酸化され、さらに不安定なイオウ-ヨウ素複合体が中間体として形成されると推定される。二硫化ホルムアミジンは pH 3.0 以上でシアナミド、イオウ及びチオ尿素になる。このシアナミドが *in vitro* ではヨウ素の過酸化とチロシンのヨウ素化を阻害することが認められている (Davidson et al., 1979)。この過程はチオ尿素の甲状腺の抑制作用(抗甲状腺作用)とよばれ、チオ尿素はこの作用により甲状腺機能抑制剤(抗甲状腺剤)として使用されていた。また甲状腺に対する発がん機作は、抗甲状腺作用で甲状

腺ホルモンの分泌低下が生じることに對し、下垂体の甲状腺刺激ホルモンが代償性に増加することが、甲状腺の過形成と甲状腺がんの発現機作と考えられる (GDCh BUA, 1998)。

³⁵S-チオ尿素をラットに腹腔内投与し、投与量の 1.95%のみがチオ尿素として甲状腺に分布したが、甲状腺の ³⁵S の大部分は硫酸体 (56%) またはタンパク質結合体 (13%) であった (Malooof and Soodak, 1957)。血清中では ³⁵S の 75% はチオ尿素で、15% は硫酸体であった (Malooof and Soodak 1961)。³⁵S-チオ尿素を用いた実験で、還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸 (NADPH) 又はアスコルビン酸の存在下で甲状腺のミクロソームタンパク質はチオ尿素からイオウ原子をはずす作用を行うことが確認された。甲状腺ではタンパク質結合イオウのみでなく硫酸塩やチオ硫酸塩が生成する。なお、肝臓や腎臓のミクロソーム分画では甲状腺でみられた反応は起こらない (Malooof and Spector, 1959)。さらに甲状腺ではチオ尿素からはずれたイオウは *in vitro* でタンパク質と結合することが確認されたが、肝臓や腎臓ではこの過程はみられなかった (Malooof and Soodak, 1961)。

¹⁴C-チオ尿素をラットに投与した結果、親化合物及び代謝物は肝臓や腎臓のタンパク質と選択的に結合することが報告 (Hirate et al., 1983; The Chemical Society, 1977) されている。

d. 肺における代謝及び作用機作

チオ尿素やその関連物質 (β-ナフチルチオ尿素) はラットの肺に浮腫と胸水を引き起こす。¹⁴C-チオ尿素の腹腔内投与により、その放射能は肺に多くみられ、腎臓や肝臓では少ない。肺の大部分の放射能は 100,000G の遠心分離上清のタンパク質との結合が認められた (Hollinger et al., 1974)。この結合はチオ尿素の肺に対する毒性作用と関連があり、若齢動物は加齢動物より感受性は低く、チオ尿素とタンパク質の結合は加齢動物に比べ若齢動物では少ない (b. 分布、代謝の項参照)。過去にチオ尿素を投与された動物はタンパク質結合体の生成量は減少する傾向がみられ、投与履歴のない動物に比べ、2 回目投与動物ではチオ尿素による肺毒性は低くなる。このチオ尿素結合タンパク質はミクロオートラジオグラフィーにより肺胞膜に局在することが判明した。フェノバルビタールを投与した動物の肝臓ではチオ尿素-タンパク質結合体量の増加がないことから、肝臓のシトクロム P450 にはこの結合体の生成作用はないと考えられている (Hollinger et al., 1976a)。

肺ではグルタチオン (GSH) の濃度がタンパク質結合体の生成とそれによる毒性発現に重要な役割を果たしていることが示唆されている。ジエチルマレイン酸の投与はラットの肺の GSH を対照の 10% に低下させることが判明していることから、ラットにジエチルマレイン酸を投与し、その後にチオ尿素を投与すると、チオ尿素-タンパク質結合体が対照 (チオ尿素の単独投与) の 3 倍になった。チオ尿素と同量の GSH 又はシステインを *in vitro* で投与すると結合体量は減少し、*in vivo* ではチオ尿素投与に起因する肺浮腫の程度は軽減した (Hollinger et al., 1976b)。チオ尿素投与 1 時間後には肺の GSH は減少し、もとの濃度の 10% 以下になり、24 時間後も投与前の濃度には回復しなかった。チオ尿素投与による GSH の減少率は化学量論的ではなく、投与量以上に高率の減少が起こる。これは GSH を減少させるチオ尿素付加物が形成されることを示唆している (Hollinger and Giri, 1979)。

7.2 疫学調査及び事例

ヒトのチオ尿素暴露に関する疫学調査報告は本調査の範囲では確認できなかった。以下にチオ尿素暴露に関したヒトの中毒事例を示す。

ロシアでの作業中暴露に関して、濃度の記載はないが、機械の保守管理作業と包装作業中におけるチオ尿素の暴露の症例で、典型的な甲状腺機能低下症である顔面浮腫、低血圧、徐脈、基礎代謝量の低下を伴う心電図の変化、便秘、腹部膨満、多尿及びリンパ球・単球の増多を伴う顆粒球減少症がみられた。最初の発症は暴露5～6か月後に赤血球数に変化がみられ、5～15年間取り扱った人にはこれらの大部分の症状がみられた (Zaslawska, 1964)。また、接触皮膚炎が発生したが、別の職場への転勤後急速に消失した例もみられた (Speranski et al., 1969)。

チオ尿素を主成分とする甲状腺抑制剤投与により、治療期間中に毒性影響がみられている (Peters et al., 1949; Van der Laan and Storrie, 1955)。チオ尿素剤投与の525名の患者のうち49名(9.3%)が以下の症状(1人で複数の症状を示す患者もある)を示した。すなわち無顆粒球症1名、白血球減少症4名、体温上昇24名、紅斑9名、蕁麻疹1名、リンパ節腫大1名、筋肉及び関節痛4名、胃消化管の不調17名、その他の症状90名がみられた (Van der Laan and Storrie, 1955)。体温の上昇はチオ尿素剤投与開始直後に発現し、中止後直ちに消失するが、投与開始7～14日に始まる皮膚反応としての発熱は感作性によるものである (Peters et al., 1949)。

チオ尿素生産工場の作業者の免疫グロブリン量を測定したところ(暴露量測定はない)、免疫グロブリンAは1.2 mg/dL(対照:1.03mg/dL)、免疫グロブリンMは1.4 mg/dL(対照:0.91mg/dL)であった (Talakin et al., 1990)。また、チオ尿素中毒と考えられるT4レベルの変動を伴わないT3レベルの減少(60ng/100mL未満)と白血球数の減少の報告がみられた (Talakin et al., 1988)。

なお、チオ尿素はヒトに対して貧血、白血球の減少、血小板減少を伴う骨髄(造血作用)の抑制を引き起こす可能性 (Lewis, 1999)、*in vitro*でヒトの赤血球の形態学的変化を生じ、さらにエネルギー代謝への影響としてのATPレベルの迅速、大幅な減少 (Sittig, 1985)を惹き起こすとする報告もみられる。

レストランに従事した女性(24歳)に関して、チオ尿素を用いた銀製品磨き作業で皮膚疾患を誘発した事例がみられた。患者には指頭や爪の下に痒みを伴う水疱が反復して発生した。最終的に湿疹が腕、肩、特に顔面、額、鼻、口にひろがった。太陽光がその条件をさらに悪化させ、検査の結果その患者は銀磨き剤に含まれるチオ尿素に対する接触感作性及び光接触感作性が発現したものと判明した。タンパク質等への結合により吸収スペクトルに変化が生じその際に光接触感作性を示す物質があることが知られており、チオ尿素の光接触感作性はこのメカニズムにより生じた可能性があるとして報告している (Dooms-Goossens, 1988)。

チオ尿素の使用又は製造工程で接触皮膚炎発症の報告があるが、これらはしばしばUV暴露後の銀の研磨や青色印刷用紙の取り扱い時のチオ尿素への接触により生じている (Dooms-Goossens et al., 1987, 1988; Geier and Fuchs, 1993; Kellet et al., 1984; Miinimaki, 1989)。また、頻繁にフォトコピー機を使用したヒトの手や掌に接触皮膚炎が発生した報告 (Marks and DeLeo, 1992; Nurse, 1980; Van der Leun, et al., 1977)、チオ尿素を含むゴム製品、靴の底敷き、粘着テープ、ウェットスーツ、ネオプレン製自動車部品(ウェザーストリップス)による接触皮膚炎の報告がある (Marks and DeLeo, 1992)。

7.3 実験動物に対する毒性

7.3.1 急性毒性

チオ尿素の急性毒性試験結果を表 7-1 に示す。

チオ尿素の急性毒性は動物種、系統 (Dieke, 1947; Dieke and Richter, 1945; Landgrebe and Morgan, 1946)によって差がある。ラットに対する経口投与の LD₅₀ 125 ~ 1,830 mg/kg は系統差によるものであり (Dieke and Richter, 1945)、ウサギの経口 LD₅₀ の 10,000 mg/kg (Flinn and Geary, 1940) はラットの経口投与 LD₅₀ より大きく種差があることが認められる (GDCh BUA, 1998)。

また、齢による差もみられ 14 日間の投与(用量不明)で幼若ラットは 50 日齢のラットより LD₅₀ でみた毒性は 50 倍以上低い (MacKenzie and McKenzie, 1943a; McKenzie and McKenzie, 1943b)。

吸入暴露による LC₅₀ はチオ尿素の 10%水溶液では 195 mg/m³ 超 (TNO, 1979c)、粒子ダストでは 170 超 mg/m³であった (TNO, 1977)。

チオ尿素の投与による実験動物の急性毒性症状に関する報告は少ない。

Wistar ラットに LD₅₀ (1,750mg/kg) 付近の用量を経口投与し、動作の緩慢、猫背姿勢、眼の蒼白が認められた (TNO,1975)。NZW ウサギに 2,800mg/kg 超を経皮投与し、中等度の発赤 (TNO,1978)、Wistar ラットに 170mg/m³ 超の濃度を吸入投与し、不穏状態、動作の緩慢、呼吸器への刺激を認めた (TNO,1977, 1979c)。また、ラットに 10 ~ 500mg/kg の腹腔内投与で、肺の浮腫による死亡がみられ、生存例では胸水がみられた (Cronin and Giri, 1974; DuBois, et al., 1947; Giri et al., 1974; Henschler and Meyer, 1962)。

表 7-1 チオ尿素の急性毒性試験結果

	マウス	ラット	ウサギ
経口 LD ₅₀ (mg/kg)	1,000	125-1,830	10,000
吸入 LC ₅₀ (mg/m ³)	ND	ミスト (10%溶液) >195	ND
		ダスト (粒子径 0.8-4.7 μm) >170	
経皮 LD ₅₀ (mg/kg)	ND	ND	>2,800
腹腔内 LD ₅₀ (mg/kg)	ND	4-1, 340	ND

ND: データなし

7.3.2 刺激性及び腐食性

無希釈のチオ尿素をウサギの皮膚 (有傷、無傷) に 24 時間適用した場合に、中等度から重度の発赤と軽度の浮腫がみられた (TNO, 1983a)。別の試験では、ウサギの皮膚に 0.5 g のチオ尿素を 4 時間適用した場合には皮膚の反応はみられなかった (Korte and Greim, 1981)。

100mg のチオ尿素をウサギの結膜に適用した場合に軽度の発赤と浮腫がみられたが (Korte and Greim, 1981)、類似の試験でウサギの眼に 10% (w/w) のチオ尿素溶液を単回適用した場合には反応はみられなかった (TNO, 1983b)。

7.3.3 感作性

モルモットを用いたマキシマイゼーション試験ではチオ尿素には感作性はない (Korte and

Greim, 1981)。なお、ヒトではチオ尿素は光感作性がある化合物とされている (Dooms-Goossens, 1988)。

7.3.4 反復投与毒性

チオ尿素の反復投与毒性試験結果を表 7-2 に示す。

Osborn- Mendel ラットにチオ尿素を 0、100、250、500、1,000、2,500、5000、10,000 ppm の濃度で 2 年間混餌投与した (投与期間不明) 実験で、1,000 ppm (70 mg/kg/日) 以上で甲状腺濾胞の過形成がみられ、2,500ppm (175 mg/kg/日) 以上で体重増加抑制 (投与開始第 1 週から)、脾臓の萎縮、鬱血、腎臓の退色、ヘモジデリン沈着、腎尿細管の石灰沈着、骨成長遅延、骨髄細胞低形成、精子低形成又は無形成、肝臓脂肪沈着がみられ、17 か月以前に全例が死亡した (Fitzhugh and Nelson, 1948)。

比較的最近実施されている Hazleton Laboratories (1987) によるラットを用いた飲水投与試験で、最高投与濃度 2.5 ppm (雄: 1.73 mg/kg、雌:2.65 mg/kg) で雌雄いずれにも臨床的及び組織病理学的変化はみられなかった。

これらの他に反復経口投与毒性試験は 1950 年代以前に実施されたものがあるが、これらには対照群が設定されていないもの、試験内容の詳細な記載がないもの等が含まれる (Smith, 1950; Astwood, 1943; Hartzell, 1942, 45)。チオ尿素の吸入暴露毒性試験は実施されていない。

以上からチオ尿素の反復経口投与毒性の NOAEL を甲状腺濾胞の過形成がみられない 500 ppm (35 mg/kg/日) (Fitzhugh & Nelson, 1948) と推定した。

表 7-2 チオ尿素の反復投与毒性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
ラット SD 雌雄 10匹/群/ 性	経口 (飲水)	13週	0、0.02、0.1、0.5、 2.5ppm (2.5ppm: 雄:1.73mg/kg/日 雌:2.65mg/kg/日 相当)	いずれの用量でも、投与に関連した臨床的及び組織病理学的変化なし。 NOAEL: 2.5 ppm 以上。 (雄: >1.73mg/kg/日、雌:>2.65mg/kg/日)	Hazleton Laboratorie s, 1987
ラット 雄 投与開始 時28日齢	経口 (強制)	2週	660 ± 60mg/kg/日	体重増加抑制 (50%) .	Smith, 1950
ラット 雌 投与開始 時21 ~ 30 日齢	経口 (強制)	10日:連 続	12、131 mg/kg/日	131 mg/kg: 甲状腺の肥大(肉眼所見及び病理所見). 12 mg/kg: 変化なし.	Astwood, 1943
マウス	経口 (飲水)	2年	1.72、6.88、27.5 mg/kg/日	いずれの群にも投与による影響なし.	Hartzell, 1942
ラット	経口 (飲水)	一生涯 最高3年		27.5 mg/kg/日: 体重増加抑制、甲状腺の肥大. NOAEL: 6.88 mg/kg/日) 本評価書の判断	Hartzell, 1945

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ラット Osborn- Mendel 投与開始 時21日齢 18匹/群 性別不明	経口 (混餌)	2年	濃度: 0、100、250、 500、1,000、2,500、 5000、10,000 ppm (0、7、17.5、35、 70、175、350、 700 mg/kg/日)	500 ppm 以下: 影響なし 1,000 ppm 以上: 甲状腺濾胞の過形成 (1,000 ppm で中等度、10,000 ppm で重度) 2,500 ppm 以上: 体重増加抑制(投与開始第1週 から)、脾臓の萎縮、鬱血、腎臓の退色、ヘ モジデリン沈着、腎尿細管の石灰沈着、骨 成長遅延、骨髄細胞低形成、精子低形成又 は無形成、肝臓脂肪沈着、暴露開始 17 か月 以前に全例死亡 NOAEL: 500 ppm (35 mg/kg/日) 本評価書の判断	Fitzhugh & Nelson, 1948

7.3.5 生殖・発生毒性

チオ尿素の生殖・発生毒性試験結果を表 7-3に示す。

ラットに経口で480mg/kgの用量で妊娠12又は13日目に単回経口投与した試験で、母動物への毒性はなく、児動物への催奇形性を含むその他の毒性も認められなかった (Ruddick et al., 1976)。

チオ尿素を 0.2%の濃度で飲水投与した(投与期間不明)実験で、胎児と新生児の甲状腺に過形成がみられた (Balogh and Kertai 1976)。また、母動物に対する毒性発現量である 1,000mg/kgを、マウスでは妊娠 10 日目、ラットでは妊娠 12 又は 14 日目に経口投与し、生存した胎児に奇形を伴わない胎児吸収率の増加(マウスでは妊娠 18 日目、ラットでは妊娠 20 日目)を認めた (Teramoto et al., 1981)。

CFY ラットに妊娠 1～14 日目に 2,000 ppm のチオ尿素を飲水投与し、胎児を妊娠 20 日目に帝王切開し検査した実験で、胎児の検査では特別な影響はみられなかったが、産児には成育遅延、中枢及び末梢神経系への影響、骨格への影響及び眼への影響がみられた (Kern et al., 1980)。

ラットに妊娠 18 日から分娩 10 日までチオ尿素を 100 及び 250 mg/日 (約 350 及び 900mg/kg/日)を強制経口投与した。児に関する生後 14 日目までの体重及び生後 10 日目の聴覚性驚愕反射、生後 14 日目の血清サイロキシシン (T4)、サイロトロピン (TSH) の各測定を行なった。100mg 投与群では児の体重増加の抑制はみられたが、聴覚性驚愕反射の発達への影響はみられず甲状腺の機能は正常で血清中 T4 及び TSH の濃度は対照群と同じであった。250mg 投与群の児には甲状腺機能の重篤な低下、強い体重増加の抑制、聴覚性驚愕反射の発達の遅延がみられた (Schneider and Golden, 1987)。

表 7-3 チオ尿素の生殖・発生毒性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ラット	経口 (強制)	単回 妊娠12又 は13日目	480mg/kg	母動物: 毒性無し. 児動物: 催奇形性を含むその他の毒性なし.	Ruddick et al., 1976
ND	経口 (飲水)	ND	2,000ppm	胎児と新生児の甲状腺に過形成.	Balogh & Kertai 1976
マウス	経口 (強制)	妊娠10日 (単回)	1,000mg/kg (母動物対)	マウス、ラットいずれにも、生存胎児に奇形を 伴わぬ胎児吸収率の増加.	Teramoto et al., 1981

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ラット		妊娠12又は14日目(単回)	する毒性発現量	(マウスでは妊娠 18 日目、ラットでは妊娠 20 日目に帝王切開).	
ラット CFY (群構成不明)	経口 (飲水)	妊娠1～14日目	2,000ppm	妊娠 20 日目胎児に帝王切開. 胎児に成育遅延、中枢及び末梢神経系への影響、骨格への影響及び眼への影響.	Kern et al., 1980
ラット	経口 (強制)	妊娠18日から分娩 10日	100及び250 mg/日 (約350 及び900mg/kg /日)	生後 14 日目まで児の体重及び生後 10 日目の聴覚性驚愕反射、生後 14 日目の血清サイロキシン(T4)、サイロトロピン(TSH) 濃度測定. 100mg 群児: 体重増加の抑制、血清中 T4 及び TSH 濃度対照群と同等. 甲状腺機能正常. 聴覚性驚愕反射の発達への影響なし. 250mg 群児: 重度の体重増加抑制. 甲状腺機能の重篤な低下、聴覚性驚愕反射の発達遅延.	Schneider and Golden, 1987

7.3.6 遺伝毒性

チオ尿素の遺伝毒性試験結果を表 7-4、表 7-5 及び表 7-6 に示す。

チオ尿素は、ネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium*) を用いた遺伝子突然変異試験で、暴露濃度を最高 10,000 μ g/plate、S9 (ラット及びハムスターの肝臓由来 S9) の添加及び無添加の条件で陰性であった (Zeiger et al., 1988)。また、大腸菌 (*Escherichia coli*) の WP2/Wp100 株を用いた rec assay (Mamber et al., 1983)、前進突然変異試験 (Hayes et al., 1984)、ネズミチフス菌を用いた *umu* (SOS 反応) 試験 (Nakamura et al., 1987) でも陰性であった。

コウジ菌 (*Aspergillus nidulans*) を用いた染色体不分離に関する前進突然変異試験で陰性であった (Crebelli et al., 1986)。しかし酵母菌 (*Saccharomyces cerevisiae*) を用いた染色体内遺伝子組換え試験で、細胞毒性の発現する高濃度 (20,000 ~ 30,000 μ g/mL) ではあるが、陽性を示した (Schiestl, 1989)。

哺乳動物の培養細胞の系を用いた試験では、Mitchell ら (1988) は最高用量を 10,000 μ g/mL としチオ尿素のマウスリンパ腫試験を行ない、S9 添加の有無に拘わらず陰性の結果を得た。一方、Myhr and Caspary (1988) は S9 の存在下に用量依存性のない変異率の増加を認めた。上記の 2 試験を総合してマウスリンフォーマ試験は陰性である (GDCh BUA, 1998)。チャイニーズハムスター V79 細胞による HGPRT 遺伝子突然変異試験を、10 ~ 40mM/L の濃度範囲で実施した。最初は S9 のない状態で、次にラットの肝細胞一次培養を加えた。S9 のない場合は対照に比べてわずかに変異細胞の増加が全ての試験濃度でみられたが、用量依存性はなかった。ラットの肝細胞一次培養を加えた場合には変異細胞の発現率の増加はみられなかった (Ziegler-Skylakakis et al., 1985)。チャイニーズハムスター CHL 細胞に最高用量 2,000 μ g/mL の濃度で暴露し、S9 を添加しない条件で染色体異常は認められなかった (Ishidate, 1988)。

in vivo ではショウジョウバエを用いた体細胞突然変異試験で陽性 (Batiste-Alentorn et al., 1991)、軽度の陽性 (Vogel and Nivard, 1993)、明確な判定が下せないとした報告 (Batiste-Alentorn et al., 1994) がある。また、哺乳動物を用いた試験で、Simmon ら (1979) は 125 mg/kg の用量のチ

オ尿素をマウスの腹腔内に投与し、同時に腹腔内にネズミチフス菌 TA 1530, 1538 株を入れ、マウス (宿主) 体内での変異性を調べた (宿主経由試験)。その結果は弱い陽性を示した。同様に行った酵母菌による宿主経由試験では陰性であった (Simmon et al., 1979)。

350 mg/kg のチオ尿素を 2 回 (24 時間間隔) ラットに経口投与したが、小核の発現はみられなかった (TNO, 1979b)。

以上のように、細菌を用いた *in vitro* 試験の多くは S9 の有無にかかわらず陰性の結果を示したものが多く、染色体異常試験及び小核試験でも陰性であった。しかし、酵母を用いた染色体内遺伝子組換え試験で、細胞毒性が現われるような高濃度 (2,000 ~ 3,000 μ g/mL) ではあるが陽性を示し、哺乳動物培養細胞を用いた遺伝子突然変異性試験、不定期 DNA 合成試験では陰性、弱い陽性又は陽性の結果が得られている。また、*in vivo* の試験系でショウジョウバエを用いた体細胞突然変異試験では陽性、マウスを用いた宿主経由試験で陽性及び陰性の結果が得られ、ラットを用いた小核試験は陰性の結果が得られている。

以上、細菌を用いた *in vitro* 試験の多くは S9 の有無にかかわらず陰性の結果を示したものが多く、染色体異常試験及び小核試験でも陰性であった。しかし、酵母を用いた染色体内遺伝子組換え試験で、細胞毒性が現われるような高濃度 (2,000 ~ 3,000 μ g/mL) ではあるが陽性を示し、哺乳動物培養細胞を用いた遺伝子突然変異性試験、不定期 DNA 合成試験では陰性、弱い陽性又は陽性の結果が得られている。また、*in vivo* の試験系でショウジョウバエを用いた体細胞突然変異試験では陽性、マウスを用いた宿主経由試験で陽性及び陰性の結果が得られ、ラットを用いた小核試験は陰性の結果が得られている。チオ尿素には遺伝毒性はないと考える。

表 7-4 チオ尿素の遺伝毒性試験結果 (*in vitro*試験)

試験系	試験材料	用量 ^{a)} μ g/mL	結果 ^{b)}		文献
			S9 -	S9+	
プロフェージ誘発	<i>Escherichia coli</i> ()	2,000	ND	-	Mamber et al., 1983
復帰突然変異	<i>S. typhimurium</i> TA 100, 1535, 98,97	10,000 μ g/plate	-	-	Zeiger et al., 1988
前進突然変異	<i>Escherichia coli</i> RK	10,000	-	-	Hayes et al., 1984
前進突然変異 染色体不分離	<i>Aspergillus nidulans</i>	10,000	-	ND	Crebelli, 1986
突然変異	チャイン-ス ⁺ ハムスター V79 細胞 HGPRT 座	760	+	+ ^w	Ziegler-Skylakakis et al., 1985
遺伝子突然変異 異	マウスリンフォーム細胞 L5178YTk 座	10,000	-	-	Mitchell, et al., 1988
		5,000	-	+ ^w	Myhr & Caspary, 1988
		1,370	+ ^w	+ ^w	Wangenheim & Bolcsfoldi, 1988
染色体内遺伝子組 替	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	3,000	+	ND	Schiestl, 1989
		2,000	+	ND	Schiestl et al., 1989
染色体異常	チャイン-ス ⁺ ハムスター CHL 細胞	2,000	-	ND	Ishidate, 1988

試験系	試験材料	用量 ^{a)} μg/mL	結果 ^{b)}		文献
			S9 -	S9+	
umu 試験(SOS 反応)	<i>Salmonella tyhimurium</i> TA 1535/pSK1002	1,670	-	-	Nakamura et al., 1987
DNA 1 本鎖切断	ラット肝細胞	2,280	+	ND	Sina et al., 1983
		1,250	-	ND	Fautz et al., 1991
不定期 DNA 合成	ラット肝細胞	10,000	-	ND	Fautz et al., 1991
小核 cytokinesis-block 法	ヒトリンパ球	ND	-	-	Kevekordes et al., 2001
	Hep-G2(ヒト肝がん細胞)	ND	-	-	
宿主(マウス)經由復帰突然変異	<i>Salmonella tyhimurium</i> TA 1530, 1538	125mg/kg 単回腹腔内投与	+ ^w		Simmon et al., 1979
	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	1,000mg/kg 単回腹腔内投与	-		

a) 最小作用量又は最大無作用量

b) + : 陽性、+^w: 弱い陽性、- : 陰性、± : 不明確又は未決定

ND : データなし

表 7-5 チオ尿素の遺伝毒性試験結果(in vivo 試験)

試験系	動物(系統)/細胞	用量 ^{a)}	結果 ^{b)}	文献
体細胞突然変異	ショウジョウバエ <i>zest-white</i> 座	7.6 μg/mL 餌	+	Batiste-Alentorn et al., 1991
体細胞突然変異	ショウジョウバエ <i>w/w⁺</i> 座	38 μg/mL 餌	+ ^w	Vogel & Nivard 1993
体細胞突然変異	ショウジョウバエ <i>white-ivory</i> system	152 μg/mL 餌	±	Batiste-Alentorn et al., 1994
小核	ラット	経口 350mg/kg(LD ₅₀ の20%) 2 回投与(24 時間後)	-	TNO, 1979b

a) 最小作用量又は最大無作用量

b) + : 陽性、+^w: 弱い陽性、- : 陰性、± : 不明確又は未決定

表 7-6 チオ尿素の遺伝毒性試験結果表 (まとめ)

	DNA 損傷性	突然変異性	染色体異常
バクテリア	-	- / + ^w	ND
カビ/酵母/植物	ND	-	+
昆虫	ND	+	ND
培養細胞	+	+	-
哺乳動物 (in vivo)	ND	ND	-

+ : 陽性、+^w: 弱い陽性、- : 陰性、± : 不明確又は未決定

ND : データなし

7.3.7 発がん性

チオ尿素の発がん性試験結果を表 7-7 に示す。

発がん性の有無を確認できる試験としては、調査した範囲では、1970 年以前に実施された試

験のみが存在した。これらは甲状腺以外にも、多くの腫瘍の発現がみられているが、その種類は試験報告により異なる。大部分の報告で自然発生腫瘍の発現頻度に関する背景データの記載は不十分で、さらに用量の記載はないもの、または記載がある場合でも毒性の発現用量が最高用量では全例が死亡する試験報告も含まれる。

IPCS (2003) は、高用量の投与で、マウスに甲状腺の過形成・腺腫・がん、ラットに肝細胞腺腫・ジンバル腺 (外耳道皮脂腺)・マイボーム腺 (眼瞼皮脂腺) の腫瘍が発現することが認められている。これらの発がん機作は明らかではないが、甲状腺発がんはおそらくチオ尿素の既知の作用機作によると思われる。甲状腺がんの感受性がヒトに比べげっ歯類で高いことを示す事実は、甲状腺刺激ホルモン (TSH) レベルを上昇させる各種のホルモンの不均衡が生じるためであることを示唆している、としている。

チオ尿素のイニシエーションおよびプロモーション作用の確認のための試験があるが、チオ尿素にはこれらの作用がないと報告されている (Oesterle and Deml, 1988)。しかし、NBHPA (N-ニトロソ-ビス(2-ヒドロキシプロピル)アミン) を発がんイニシエーターとした甲状腺腺細胞の発がんプロモーション作用を調べた結果 (Mitsumori et al., 1996; Onodera et al., 1994; Shimo et al., 1994a,b; Takegawa et al., 1997)、チオ尿素にはプロモーション作用があることが認められた (IARC, 2001)。

甲状腺肥大の治療と甲状腺の過酸化酵素の阻害剤としてのチオ尿素はヨウ素の甲状腺への取り込みを阻害し、甲状腺ホルモンの産生を減少させる。この結果、下垂体からの TSH (甲状腺刺激ホルモン) の分泌を亢進し、甲状腺は肥大する。さらには腺腫の形成、またある条件下では甲状腺がんにも進行することも推察される。

以上、チオ尿素の発がん作用に関する実験動物を用いた試験報告は 1960 年代以前のもののみで、いずれも現在の基準に合致せず、甲状腺への影響に関連した記載事項以外は評価には利用できない。

PCB、ジエチルニトロソアミンを用いたイニシエーション及びプロモーション作用の確認試験では作用はないとした報告があるが、N-ニトロソ-ビス(2-ヒドロキシプロピル)アミンを発がんイニシエーターに用いた甲状腺腺細胞の発がんプロモーション作用を確認するための試験の結果はいずれもプロモーション作用を示したと報告されている。

チオ尿素の国際機関等での発がん性評価を表 7-8 に示す。

IARC は「実験動物における発がん性について限定的な証拠があるが、ヒトにおける発がん性についての証拠は不十分である。」ことから、グループ 3 (ヒトに対して発がん性があるとは分類できない物質) に分類している。日本産業衛生学会は 2002 年現在、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る物質、証拠が比較的十分でない物質) に分類している。米国では NTP は「合理的に発がん性があることが予想される物質」に分類しているが、EPA は 2002 年現在発がん性について評価していない。

表 7-7 チオ尿素の発がん性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
マウス 雌雄 3系統(A, C57, I) 1~3月齢	経口 (混餌)	最長81週	濃度: 0, 2% 体重あたりの 摂取量不明	40日以後: 甲状腺過形成 150日以後: 甲状腺のう胞性、結節性病変の発 現 81週間生存率: A系-58%、C57系-66%、I系-71% 発がんなし	Gorbman, 1947
マウス CH3 雌 21	経口 (混餌)	投与開始後13週まで	濃度: 0.25% 以後0.375% 腫瘍の発現時に屠殺(3-45 週)	甲状腺過形成。 腫瘍発現なし	Dalton et al., 1948
マウス CH3 雌雄25 対照なし	経口 (混餌)	7か月	濃度: 0.3% 体重あたりの 摂取量不明	甲状腺過形成	Casas & Koppisch, 1952
マウス CH3雌 49匹(33匹 対照)	経口 (飲水)	4-6か月	濃度: 0.1~0.2% 体重あたりの 摂取量不明	甲状腺過形成なし(1/20) 乳腺の腫瘍 54%(対照群: 28%)	Vazquez-Lo pez, 1949
マウス R3(乳腺腫 瘍自然高 発生系) 雌11匹 対照7匹	経口 (飲水)	平均10か 月	濃度: 0.2~0.5% 体重あたりの 摂取量不明	甲状腺の過形成	Vasquez-Lo pez, 1949
マウス ICR, Swiss 雌11匹 対照7匹 若齢	皮下 投与	6か月	2,500mg/kg/日	肺腺がん:5%(対照 2-14%)	Gargus et al., 1969
ラット ノルウェ ー系 8週齢 雌雄20匹/ 群	経口 (飲水)	12-24か 月	濃度: 0.25% 体重あたりの 摂取量不明	雄 9 例の観察(16-23.5 か月) 甲状腺がん: 4 例 甲状腺腫: 7 例 甲状腺を含めた全体の腫瘍/がん: (腺腫 4 例, がん 1 例, 腺腫+がん 2 例, 腺腫+がん+胎児性腺腫 1 例) 雌 8 例の観察(12-23.5 か月) 甲状腺腫 6 例 甲状腺を含めた全体の腫瘍/がん: (腺腫 5, 腺腫+がん 1, 腺腫+がん+胎児性腺 腫 2) 12m 以上の生存率: 雄 90% 雌 80%	Purves & Griesbach, 1947
ラット Wistar 8週齢 雄10匹/群		12-22か 月		甲状腺る胞腫瘍: 雄 6/10 例 甲状腺がん発現なし 12 か月以上の生存率: 雄 80%	
ラット 上の3試験 からの 雌8匹	経口 (飲水)	17-18か 月	濃度: 0.25% 甲状腺抽出物 とサイロキシン を投与開始 16か月目から	甲状腺がんはなし	Purves & Griesbach, 1947

動物種等	投与法	投与期間	投与量	結果	文献
			注射		
ラット 白色雌雄 12匹	腹腔内 飲料水 添加	腹腔内 3回/週、 6か月間 + 経口(飲水) 15か月間	濃度: 10% (3-4mL/1匹) 濃度: 0.2%	6週-8か月に6例死亡: 被験物質投与の影響なし 1年以後: 類表皮がん(耳、眼): 6例 臓がんは発生せず	Rosin & Rachmile witz, 1954
ラット 雄19匹 対照12匹	経口 (飲水)	13-26 か月	濃度: 0, 0.02%	1匹: 鼻部腫瘍 6匹: 耳部腫瘍 6匹: 眼窩腫瘍 5匹: 耳/眼部腫瘍	Rosin & Ungar, 1957
ラット Wistar雄 9匹	経口 (飲水)	12-23週	濃度: 0, 0.2% 体重あたりの 摂取量不明	8匹: ジンバル腺(外耳道皮脂腺)又はマイボーム腺(眼瞼皮脂腺)の扁平上皮がん	Ungar & Rosin 1960
ラット Osborne- Mendel 雌雄60匹 (対照 100匹)	経口 (混餌)	24か月	濃度: 0, 80 ppm 体重あたりの 摂取量不明	累積死亡率への影響なし(雄: 65% 雌: 60%) 腫瘍発生頻度の増加なし	Radomski et al., 1965
ラット Osborne- Mendel 雌雄各30 匹	経口 (混餌)	26か月	濃度: 0, 50ppm 体重あたりの 摂取量不明	50 ppm: 腫瘍 21例 (悪性4例) 対 照: 腫瘍 15例 (詳細な検討なし)	Deichmann et al., 1967
ラット Osborne- Mendel 21日齢 雌雄各18 匹		2年	濃度: 0, 0.1, 0.025, 0.05, 0.1, 0.25, 0.5, 1%	0.25%以上: 17か月以前に全例死亡(1例は肝腫瘍発現) 2年間生存投与群ラット(投与量不明): 肝細胞の腺腫: 14/29例 2年間生存対照群ラット(18例): 肝細胞腺腫なし(背景データ: 肝細胞腺腫発生率: 1%)	
ラット Osborn- Mendel 投与開始 時21日齢 18匹/群 性別不明	経口 (混餌)	2年	濃度: 0, 100, 250, 500, 1,000, 2,500, 5,000, 10,000 ppm (0, 7, 17.5, 35, 70, 175, 350, 700 mg/kg/日)	500ppm以下: 甲状腺その他の組織に影響なし 1,000ppm以上: 甲状腺濾胞の過形成(1,000ppmで中等度、10,000ppmで重度(甲状腺がん発生せず) 肝細胞腺腫(14例/29: 2年間生存例) 対照群(2年間生存18例)に肝細胞腺腫発生せず。 2,500ppm以上: 体重増加の抑制(投与開始第1週から)。 脾臓の萎縮、鬱血、腎臓の退色、ヘモジデリン沈着、腎尿細管の石灰沈着、骨成長遅延、骨髄細胞低形成、精子低形成又は無形成、脂肪沈着と胆管増生を伴う肝細胞過形成 17か月以前に全例死亡。17か月以前の死亡動物(用量不明): 肝細胞腺腫(1例)。	Fitzhugh & Nelson, 1948

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
ラットSD 雌雄5匹 21-26日齢	200, 500mg/kg(水2mLに溶解) 連続3回/週 経口投与 6d後: 10mg/kgのClophenA50(PCB類: オリーブオイル2mLに溶解)を2プロモーターとして2回/週 経口投与11週間			肝臓の前がん性病巣(ATPase 欠落巣)数増加なし・面積増大なし。 結論:イニシエーション作用なし	Oesterle & Deml, 1988
ラットSD 雌雄4匹 21-26日齢	8mg/kgのDEN(ニトロソジエチルアミン)をイニシエーターとして1回投与 51日間 0.2%チオ尿素を雌雄に飲水投与			前がん性病巣(ATPase 欠落巣)数減少、面積減少(70-90%)。 結論: プロモーション作用なし	
ラット F344雄 30匹/群 5週齢	NBHPA ^{a)} 2,000mg/kg皮下投与(単回) 1週後0、0.2%チオ尿素飲水又は混餌投与 19週 a): N-ニトロソ-ビス(2-ヒドロキシプロピル)アミン			甲状腺ろ胞細胞の腺腫(4週以後発現): NBHPA +チオ尿素投与群 5/20 例、 NBHPA 単独投与群 0/20 結論: プロモーション作用あり	Shimo et al., 1994a
ラット F344雄 10又は15匹/群(対照19/群) 5週齢	NBHPA 1,500mg/kg皮下投与(単回) 1週間後0、0.05、0.1%チオ尿素飲水又は混餌投与 20週(対照には基礎飼料及び水のみ投与)			甲状腺ろ胞細胞の腺腫: NBHPA +0.05%チオ尿素投与群: 5/10 例** NBHPA +0.1%チオ尿素投与群: 5/10 例** 対照: 0/15 例 結論:プロモーション作用あり	Onodera et al., 1994
ラット F344雄 20又は15匹/群(対照19/群) 6週齢	NBHPA 2,000mg/kg皮下投与(単回) 1週間後0、0.1%チオ尿素飲水又は混餌投与 20週			甲状腺ろ胞細胞の腺腫 NBHPA +チオ尿素投与群: 10/15 例**、 NBHPA 単独投与群: 0/20 肝細胞がんの発生なし。 結論: プロモーション作用あり	Shimo et al., 1994b
ラット F344雄 15匹/群 6週齢	NBHPA 2,800mg/kg皮下投与(単回) 1週間後0、0.2%チオ尿素飲水又は混餌投与 19週 試験終了は20週			甲状腺ろ胞細胞の腺腫 NBHPA +チオ尿素投与群: 10/15 例(腺腫様増殖形態) 6/15 例(充実性増殖形態) NBHPA 単独投与群: 0/5 チオ尿素にはプロモーション作用あり	Mitsumori et al., 1996
ラット F344雄 10匹/群 6週齢	NBHPA 2,800mg/kg皮下投与(単回) 1週間後0、0.2%チオ尿素飲水又は混餌投与 10週(対照には基本飼料及び水のみ投与)			甲状腺ろ胞細胞の腺腫 NBHPA +チオ尿素投与群: 10/10 例** NBHPA 単独投与群: 1/10 例 チオ尿素にはプロモーション作用あり	Takegawa et al., 1997

**p < 0.01

表 7-8 国際機関等でのチオ尿素の発がん性評価

機関/出典	分類	分類基準
IARC (2002)	グループ 3	ヒトに対する発がん性については分類できない。
ACGIH (2002)	-	2002 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 (2002)	第 2 群 B	人間に対しおそらく発がん性があると考えられる物質である。証拠が比較的十分でない物質。
U.S. EPA (2002)	-	2002 年現在発がん性について評価されていない。
U.S. NTP (2001)	R	合理的にヒトに対して発がん性があることが予想される物質

7.4 ヒト健康への影響（まとめ）

チオ尿素はラットやヒトの消化管から急速に吸収される。経口投与した場合、30分後に血中濃度は最高に、48時間後には血中には検出されなくなる。吸収されたチオ尿素は甲状腺や肺のタンパク質と共有結合し、肺への毒性はこの結合による。

ヨウ素又はヨウ化物及び過酸化水素の存在下で、チオ尿素は甲状腺のペルオキシダーゼによりシアナミドを生成し、このシアナミドがヨウ素の過酸化とチロシンのヨウ素化を阻害するため甲状腺ホルモンの分泌が低下する。これを補うため、下垂体の甲状腺刺激ホルモンが増加し、動物実験でみられる甲状腺の過形成とこれに続く甲状腺がんが生ずるものと考えられた。

ヒトのチオ尿素への暴露の疫学調査報告はないが、機械の保守管理作業と包装作業中の暴露事例として甲状腺機能低下に関連する症状が報告されている。症状として暴露5~6か月後に赤血球数の減少がみられ、その後接触皮膚炎が発生するが、チオ尿素の暴露のない職場への転出後に急速に回復した。チオ尿素を含む感光紙を用いるコピー機の使用による接触皮膚炎の発症例、チオ尿素を有効成分とする甲状腺抑制剤の投与期間に副作用として無顆粒球症、白血球減少症、体温上昇、紅斑、蕁麻疹、リンパ節腫大症、筋肉及び関節の痛み、消化管の不調等がみられた事例報告、チオ尿素生産工場の作業で免疫グロブリン量の低下、T3レベルの低下した報告等がある。また、光接触感作性も報告されている。ヒトにおける急性中毒死の報告はない。ヒトに対して発がん性の証拠を示す疫学研究等の報告はない。

動物を用いたチオ尿素の急性毒性は種、系統により差がみられ、ラットに対する経口投与LD₅₀は125~1,830 mg/kg(系統差)であり、ウサギの経口LD₅₀は10,000 mg/kgである。無希釈のチオ尿素をウサギの皮膚に24時間適用すると中等度から重度の発赤と軽度の浮腫がみられる。また、ウサギの結膜に適用した場合に軽度の発赤と浮腫がみられている。モルモットを用いたマキシマイゼーション試験では感作性はない。

吸入暴露及び腹腔内投与による急性毒性試験で肺への影響がみられたが、反復投与動物実験では肺への影響の報告はなく、また、ヒトに対する肺への影響の報告もない。

反復投与毒性試験の経口経路では、ラットへの2年間混餌投与により甲状腺嚢胞の過形成を指標としたNOAELを35 mg/kg/日と判断した。

生殖・発生毒性試験として、胎児への影響はみられないが、産児の発育遅延、神経系及び骨格への影響がみられたとする報告があったが、高用量での影響であった。

遺伝毒性については、細菌を用いた*in vitro*試験の多くはS9の有無にかかわらず陰性の結果を示したものが多く、染色体異常試験及び小核試験でも陰性であった。しかし、酵母を用いた染色体内遺伝子組換え試験で、細胞毒性が現われるような高濃度(2,000~3,000 µg/mL)ではあるが陽性を示し、哺乳動物培養細胞を用いた遺伝子突然変異性試験、不定期DNA合成試験では陰性、弱い陽性又は陽性の結果が得られている。また、*in vivo*の試験系でショウジョウバエを用いた体細胞突然変異試験では陽性、マウスを用いた宿主経路試験で陽性及び陰性の結果が得られ、ラットを用いた小核試験は陰性の結果が得られている。チオ尿素には遺伝毒性はないと考える。

発がん性については、ヒトでの疫学調査の報告はないが、実験動物を用いた試験報告は1960年代以前のもののみで、いずれも現在の基準に合致せず、甲状腺への影響に関連した記載事項

以外は評価には利用できない。

PCB、ジエチルニトロソアミンを用いたイニシエーション及びプロモーション作用の確認試験では作用はないとした報告があるが、N-ニトロソ-ビス(2-ヒドロキシプロピル)アミンを発がんイニシエーターに用いた甲状腺細胞の発がんプロモーション作用を確認するための試験の結果はいずれもプロモーション作用を示したと報告されている。IARCは、グループ3(ヒトに対する発がん性については分類できない物質)に分類している。一方、日本産業衛生学会は第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る物質で証拠が比較的十分でない物質)に分類している。

文 献 (文献検索時期：2002年4月¹⁾)

- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2002) TLVs and BEIs.
- Astwood, E.B. (1943) Treatment of hyperthyroidism with thiourea and thiouracil. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **78**, 79. (GDCh BUA, 1998から引用)
- Balogh, R. and Kertai, P. (1976) Effect of 2-thiourea administration on the thyroid and serum protein-bound iodine in the offspring. *Kiserl. Orvostud.*, **28**, 460-467. (GDCh BUA, 1998から引用)
- Barrington, E.J.W. and Matty, A.J. (1952) Influence of thiourea on reproduction in the minnow. *Nature*, **170**, 105-106. (GDCh BUA, 1998から引用)
- Batiste-Alentorn, M., Xamena, N., Creus, A. and Marcos, R. (1991) Genotoxicity studies with the unstable *zeste-white (UZ)* system of *Drosophila melanogaster*: Results with ten carcinogenic compounds. *Environ. Mol. Mutag.*, **18**, 120-125. (GDCh BUA, 1998; IARC, 2001から引用)
- Batiste-Alentorn, M., Xamena, N., Creus, A. and Marcos, R. (1994) Further studies with the somatic *white-ivory* system of *Drosophila melanogaster*: Genotoxicity testing of ten carcinogens. *Environ. Mol. Mutag.*, **24**, 143-147. (GDCh BUA, 1998; IARC, 2001から引用)
- Bhide, M. (1991) Thiourea as xenobiotic, showing its adverse effects on mortality, behaviour and on metamorphosis and on histopathological and cytological changes in the developing ovaries of *Dysdercus similes*. *Functional and Developmental Morphology*, **1**, 27-34. (GDCh BUA, 1998から引用)
- Birks, E.K., Ewing, R.D. and Hemingsen, A.R. (1985) Migration tendency in juvenile steelhead trout, *Salmo gairdneri Richardson*, injected with thyroxine and thiourea. *J. Fish Biol.*, **26**, 291-300. (GDCh BUA, 1998から引用)
- Broecker, B., Fischer, R., Gerber, H.G., Gorlitz, G., Markert, M. and Wellens, H. (1984) Überprüfung der Durchführbarkeit von Prüfungsvorschriften und der Stufe 1 und 2 des Chemikaliengesetzes. UFOPLAN-Nr. 106 04 011/07.
- Cannullo, G.H., Rodriguez-kabana, R. and Kloepper, J.W. (1992) Changes in the populations of microorganisms associated with the application of soil amendments to control *Scyrotium rolfsii* Sacc. *Plant and Soil*, **144**, 59-66. (GDCh BUA, 1998から引用)
- Casas, C.B. and Koppisch, E. (1952) The thyroid and adrenal glands of castrated C3H mice treated with thiourea. *Endocrinology*, **51**, 322-328. (GDCh BUA, 1998; IARC, 2001から引用)
- Crebelli, R., Bellincampi, D., Conti, G., Conti, L., Morpurgo, G. and Carere, A. (1986) A comparative study on selected chemical carcinogens for chromosome malsegregation, mitotic crossing-over and forward mutation induction in *Aspergillus nidulans*. *Mutat. Res.*, **172**, 139-149. (GDCh

¹⁾ データベースの検索を 2002 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。また、2004 年 4 月に国際機関等による新たなリスク評価書の公開の有無を調査し、ケーススタディとして採用すべき文献を入手した際には追加した。

- BUA, 1998; IARC, 2001から引用)
- Cronin, S.R. and Giri, S.N. (1974) Effects of pulmonary irritants on DNA, ATPase activity, and histamine on rat lung. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **146**, 120-125. (GDCh BUA, 1998から引用)
- Curtis, M.W. and Ward, C.H. (1981) Aquatic toxicity of forty industrial chemicals : testing in support of hazardous substances spill prevention regulation. *J. Hydrology*, **51**, 359-367. (GDCh BUA, 1998から引用)
- Dalton, A.J., Morris, H.P. and Dubnik, C.S. (1948) Morphologic changes in the organs of female C3H mice after long-term ingestion of thiourea and thiouracil. *J. Nat. Cancer Inst.*, **9**, 201-223. (GDCh BUA, 1998; IARC, 2001から引用)
- Davidson, B., Soodak, M., Strout, H.V., Neary, J.T., Nadamura, C. and Maloof, F. (1979) Thiourea and cyanamide as inhibitors of thyroid peroxidase: The role of iodide. *Endocrinology*, **104**, 919-924. (GDCh BUA, 1998から引用)
- Dean, J.A. (1999) *Lange's Handbook of Chemistry*, 15th. Edition, McGraw-Hill, Inc..
- Deichmann, W.B., Keplinger, M., Sala, F. and Glass, E. (1967) Synergism among oral carcinogens. IV. The simultaneous feeding of four tumorigens to rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **11**, 88-103. (IARC, 2001から引用)
- Dieke, S.H (1947) *J.Pharmacol. Exp. Ther.*, **90**, 260. (GDCh BUA, 1998から引用)
- Dieke, S.H. and Richter, C.P. (1945), *J.Pharmacol. Exp. Ther.*, **83**, 195. (GDCh BUA, 1998 から引用)
- Dooms-Goossens, A., Chrispeels, M.T., De veylder, H., Roelandts, R.Williams, L. and Degreef, H. (1987) Contact and photocontact sensitiveity problems associated with thiourea and its derivatives : a review of the literature and case reports. *Brit. J. Dermatol.*, **116**, 573-579. (GDCh BUA, 1998から引用)
- Dooms-Goossens, A., Debusschere, K., Morren, M., Roelandts, R. and Coopman, S. (1988) Silver polish : another source of contact dermatitiss reactions to thiourea. *Contact Dermatitis*, **19**, 133-135. (GDCh BUA, 1998から引用)
- DuBois, K.P., Herrmann, R.G. and Erway, W.F. (1947) *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **89**, 186. (GDCh BUA, 1998 から引用)
- Fautz, R., Forster, R., Hechenberger, C.M.A., Hertner, T., von der Hude, W., Kaufmann, G., Madle, H., Madle, S., Miltenberger, H.G., Mueller, L., Pool-Zobel, B.L., Puri, E.C., Schmezer, P., Seeberg, A.H., Strobel, R., Suter, W. and Baumeister, M. (1991) Report of a comparative study of DNA damage and repair assays in primary rat hepatocytes with five coded chemicals. *Mutat. Res.*, **260**, 281-294. (GDCh BUA, 1998; IARC, 2001から引用)
- Fischer, H. (1985) Überprüfung der Durchführbarkeit von Prüfungsvorschriften und der Aussagekraft der Stufe 1 and 2 ChemG, 25-Stoffe-Programm. (GDCh BUA から引用).
- Fitzhugh, O.G. and Nelson, A.A. (1948) Liver tumors in rats fed thiourea or thioacetamide. *Science*, **108**, 626-628. (IARC, 2001から引用)
- Flinn, F.B. and Geary, J.M. (1940) *Contr. Boyce Thompson Inst.* **11**, 241. (GDCh BUA, 1998 から引用)

- Frederick, L.B., Starkey, R.L. and Segal, W. (1957) Decomposability of some organic sulfur compounds in soil. *Soil Sci. Soc. Proc.*, 287-292. (GDCh BUA, 1998 から引用)
- Friesel, P., Hansen, P.D., Kühn, R. und Trenel, J. (1984) Überprüfung der Durchführbarkeit von Prüfungsvorschriften und der Aussagekraft der Stufe und 1 und 2 des Chemikaliengesetzes – Teil- . - UFOPLAN- Nr. 10604 011/08.
- FV (Forschungsvorhaben) (1991) “Bewertung von organischen Wassergefährdender Stoffe Teil ” Nitrifikationshemmtest – Leuchtbakterienhemmtest. Ergebnisprotokoll vom 23.5.1991. Zitiert auch in : KBwS Kommission Bewertung Wassergefährdender Stoffe: datenblatt 786, Thioharnstoff, vom 10.12.1992. (GDCh BUA, 1998から引用)
- Gaiser, M.L. (1952) Effects produits par l’administration prolongee de thiouree et de thyroxine chez *Lebistes reticulates* Comptes rendus des seances de la Societe de Biologie et des filiales **146**, 496-498. (GDCh BUA, 1998 から引用)
- Gargus, J.L., Paynter, O.E. and Reese, W.H., Jr (1969) Utilization of newborn mice in the bioassay of chemical carcinogens. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **15**, 552-559. (GDCh BUA, 1998; IARC, 2001 から引用)
- GDCh BUA, German Chemical Society-Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance (1998) Thiourea, BUA Report No.179, S. Hirzel Verlag, Stuttgart.
- Geier, J. and Fuchs, T. (1993) Contact allergy due to 4-N,N-dimethylaminobenzene diazonium chloride and thiourea in diazo copy paper. *Contact dermatitis*, **28**, 304-305. (GDCh BUA, 1998 から引用)
- Geyer, H. Politzki, G. and Freitag, D. (1984) Prediction of ecotoxicological behavior of chemicals: relationship between n-octanol/water partition coefficient and bioaccumulation of organic chemicals by alga *Chlorella*. *Chemosphere*, **13**, 269-284. (GDCh BUA, 1998 から引用)
- Geyer, H., Scheunert, I. and Korte, F. (1985) The effects of organic environmental chemicals on the growth of the alga *Scenedesmus subpicatus*: a contribution to environmental biology. *Chemosphere*, **14**, 1355-1369.
- Ghate, H.V. (1985) Dithiocarbamate induced teratogenesis in frog embryo. *Riv. Biol.*, **78**, 288-291.
- Giri, S.N., Hollinger, M.A., and Cross, C.E. (1974) *Toxicology*, **2**, 211. (GDCh BUA, 1998 から引用)
- Glazer, I. and Orion, D. (1984) Influence of urea, hydroxyurea and thiourea on *Meloidogyne javanica* and infected excised tomato root in culture. *J. Nematol.*, **16**, 125-130. (GDCh BUA, 1998 から引用)
- Gorbman, A. (1947) Thyroidal and vascular changes in mice following chronic treatment with goitrogens and carcinogens. *Cancer Res.*, **7**, 746-758. (GDCh BUA, 1998; IARC, 2001から引用)
- Govers, H., Ruepert, C., Stevens, T. and Van Leewen, C.J. (1986) Experimental determination and prediction of partition coefficients of thioureas and their toxicity to *Photobacterium phosphorem*. *Chemosphere*, **15**, 383-393. (GDCh BUA, 1998 から引用)
- Grunwald, U. (1984) Einfluss von Thioharnstoff auf aerobe biologischen Prozesse insbesondere auf die

- nitrifikaton. Diplomarbeit Fachhochschule Aalen. (GDCh BUA, 1998 から引用)
- Halver, J.E. (1967) Crystalline aflatoxin and other vectors for trout hepatoma In: Halver, J.E. and Mitchell, I.A., eds, Trout Hepatoma Research Conference Papers. Bureau of Sport Fisheries and Wild Life Research Rep. No. 70, Washington DC, Department of the Interior, pp. 78-102. (GDCh BUA, 1998から引用)
- Hartzell, A (1942) Adult life span animal feeding experiments with thiourea (thiocarbamide). Contributions from the Boyce Thompson Institute, **12**, 471-480. (GDCh BUA, 1998から引用)
- Hartzell, A (1945) Thiourea (thiocarbamide): adult life span feeding experiments with rats. Contributions from the Boyce Thompson Institute, **13**, 501-513. (GDCh BUA, 1998 から引用)
- Hayes, S., Gordon, A., Sadowski, I. and Hayes, C. (1984) RK bacterial test for independently measuring chemical toxicity and mutagenicity: Short-term forward selection assay. Mutat. Res., **130**, 97-106. (GDCh BUA, 1998; IARC, 2001から引用)
- Hazleton Laboratories (1987) 13-Week drinking water study in rats with thiourea. Sponsor : SKW trostberg AG, HLA Study No. 2319-119, p. 1-360. (GDCh BUA, 1998 から引用)
- Henschler, D. and Meyer, W. (1962) Klin. Wischr., **40**, 264. (GDCh BUA, 1998 から引用)
- Hirate, J., Watanabe, J., Iwamoto, K. and Ozeki, S. (1982) Distribution of thiourea following intravenous and oral administration to rats. Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), **30**, 3319-3327.
- Hirate, J., Watanabe, J. and Ozeki, S. (1983) The change of disposition kinetics for creatinine and urea accompanied by growth in mice. J. Pharmacobiodyn., **6**, 315-322.
- Hollinger, M.A. and Giri, S.N. (1979) 14C-Thiourea binding in the rat lung. Res. Commun. Chem. Path., **26**, 609-612. (GDCh BUA, 1998 から引用)
- Hollinger, M.A., Giri, S.N., Alley, M., Budd, E.R. and Hwang, F. (1974) Tissue distribution and binding of radioactivity from 14 C-thiourea in the rat. Drug Metab. Disposition, **2**, 521-525. (GDCh BUA, 1998 から引用)
- Hollinger, M.A., Giri, S.N. and Budd, E. (1976a) A pharmacodynamic study of [14 C]-thiourea toxicity in mature, immature, tolerant and nontolerant rats. Toxicol. Appl. Pharmacol., **37**, 545-556.
- Hollinger, M.A., Giri, S.N. and Hwang, F. (1976b) Binding of radioactivity from (14C) thiourea to rat lung protein. Drug Metab., **4**, 119-123.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2001) IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, **79**, 703, Lyon.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2002) IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, (<http://www.iarc.fr> から引用).
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (2003) Concise International Chemical Assessment Document, 49: Thiourea, Executive Summary, WHO, Geneva.
- Ishidate, M., Jr. (1988) Data book of chromosomal aberration test *in vitro* reviseded., p. 414, Elsevier Amsterdam/New York/Oxford. (GDCh BUA, 1998 から引用)
- Kellet, J.K., Beck, W.C. and Auckland, G. (1984) Contact sensitivieity to thiourea in photocopy paper.

- Contact Dermatitis, **11**, 124. (GDCh BUA, 1998から引用)
- Kern, M., Tatar-Kiss, Z., Kertai, P. and Foldes, I. (1980) Teratogenic effect of 2-thiourea in the rat. *Acta Morphol. Acad. Sci. Hung.*, **18**, 259–267.
- Kevekordes, S., Spielberger, J., Burghaus, C.M., Birkenkamp, P., Zietz, B., Paufler, P., Diez, M., Bolten, C. and Dunkelberg, H. (2001) Micronucleus formation in human lymphocytes and in the metabolically competent human hepatoma cell line Hep-G2: results with 15 naturally occurring substances. *Anticancer Res.*, **21**(1A), 461-469.
- Korte, F. and Greim, H. (1981) Überprüfung der Durchführbarkeit von Prüfungsvorschriften und der Aussagekraft der Stufe I und II des E. Chem.G. UFOPLAN-Nr. 10704006/01, S.2-8, 17-20, 311, 312. (GDCh BUA, 1998 から引用)
- Kubota, M. and Asami, T. (1985) Source of nitrous acid volatilized from upland soils. *Soil Sci. Plant Nutr. (Tokyo)*, **31**, 35-42. (GDCh BUA, 1998 から引用)
- Landgrebe, F.W. and Morgan, T.N. (1946) *Nature (Lond.)* **157**, 22-. (GDCh BUA, 1998 から引用)
- Lashen, E.S. (1965) *Diss. Abstr.* 25,6162. (U.S. NLM; HSDB, 2002 から引用)
- Lashen, E.S. and Starkey, R.L. (1970) Decomposition of thioureas by a penicillium species and soil and sewage-sludge microflora. *J. Gen. Microbiol.*, **64**, 139-150. (GDCh BUA, 1998 から引用)
- Lewis, R.J. (1996. 1999) *Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials*. 9th ed. Volumes 1-3. New York, NY: Van Nostrand Reinhold.
- Lyman, W.J., Reehl, W.F. and Rosenblatt, D.H. (1990) *Handbook of Chemical Property Estimation Methods*. Amer. Chem. Soc., pp. 15-1 to 15-29, Washington, DC. (U.S. NLM: HSDB, 2002 から引用)
- Maas, J.L. (1990) *Toxicity Research with Thiourea Laboratory for Ecotoxicology*, Institute for Inland Water Management and Waste Water Treatment, Report No.AOCE:4 p.(DUT)
- Mackay, N.J. (1973) The effects of Methallibure (I.C.I. 33,828) and thiourea on gametogenesis in fire tail *Hypseleotris galli*. *Gen. Comp. Endocrinol.*, **20**, 221-235. (GDCh BUA, 1998 から引用)
- MacKenzie, C.G. and MacKenzie, J.B. (1943a) Effect of sulfonamides and thioureas on the thyroid gland and basal metabolism. *Endocrinology*,- **32**, 185–209. (GDCh BUA, 1998 から引用)
- MacKenzie, J.B. and McKenzie, C.G. (1943b) *Proc. Soc. Exp. Biol.*, **54**, 34. (GDCh BUA, 1998から引用)
- Madsen, S.S. (1989) Extra thyroidal effects of thiourea treatment in rainbow trout (*Salmo gairdneri*) rapidly transferred from fresh water to dilute sea-water. *Comp. Biochem. Physiol., A: comp. Physiol.*, **94 A**, 277-282. (GDCh BUA, 1998 から引用)
- Maloof, F. and Soodak, M. (1957) The uptake and metabolism of S 35 thiourea and thiouracil by the thyroid and other tissues. *Endocrinology*, **61**, 555-569.
- Maloof, F. and Soodak, M. (1961) Cleavage of disulfide bonds in thyroid tissue by thiourea. *J. Biol. Chem.*, **236**, 1689-1692. (GDCh BUA, 1998から引用)
- Maloof, F. and Spector, L. (1959) *J. Biol. Chem.*, **234**, 949 (GDCh BUA, 1998から引用)
- Mamber, S.W., Bryson, V. and Katz, S.E. (1983) The Escherichia coli WP2/WP100 rec assay for

- detection of potential chemical carcinogens. *Mutat. Res.*, **119**, 135-144. (GDCh BUA, 1998; IARC, 2001から引用)
- Marks, J.G. Jr., and DeLeo, V.A. (1992) *Contact and Occupational Dermatology*. St. Louis, MO: Mosby Year Book 1992. 206. (U.S. NLM; HSDB, 2002 から引用)
- McBride, J.R. and Van Overbeeke, A.P. (1975) Effects of thiourea treatment on sexually maturing and gonadectomized male sockeye salmon (*Oncorhynchus nerka*). *J. Fish Res Board Can.*, **32**, 11-19. (GDCh BUA, 1998 から引用)
- Merck (2001) *The Merck Index*, 13th ed., Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ.
- Miinimaki, A. (1989) Photocontact allergy from photocopy paper: a report of two cases. *Current topics in contact dermatitis*. Springer, Berlin, p. 507-509. (GDCh BUA, 1998から引用)
- Misra, M. and Pandey, K. (1984) Effects of thiourea on the testicular steroidogenesis and secondary sexual characters of a tropical freshwater fish *Colisa fasciatus* (Bloch & Schn.). *Bull. Inst. Zool. Akad. Sin.*, **24**, 85-93. (GDCh BUA, 1998 から引用)
- Mitchell, A.D., Rudd, C.J. and Caspary, W.J. (1988) Evaluation of the L5178Y mouse lymphoma cell mutagenesis assay: Intralaboratory results for sixty-three coded chemicals tested at SRI International. *Environ. Mol. Mutag.*, **12** (Suppl. 13), 37-101. (GDCh BUA, 1998; IARC, 2001 から引用)
- Mitsumori, K., Onodera, H., Takahashi, M., Shimo, T., Yasuhara, K., Takegawa, K., Takahashi, M. and Hayashi, Y. (1996) Promoting effect of large amounts of vitamin A on cell proliferation of thyroid proliferative lesions induced by simultaneous treatment with thiourea. *Cancer Lett.*, **103**, 19-31. (IARC, 2001から引用)
- Myhr, B.C. and Caspary, W.J. (1988) Evaluation of the L5178Y mouse lymphoma cell mutagenesis assay: Intralaboratory results for sixty-three coded chemicals tested at Litton Bionetics, Inc. *Environ. Mol. Mutag.*, **12** (Suppl. 13), 103-194. (GDCh BUA, 1998; IARC, 2001から引用)
- Nakamura, S., Oda, Y., Shimada, T., Oki, I. and Sugimoto, K. (1987) SOS-inducing activity of chemical carcinogens and mutagens in *Salmonella typhimurium* TA1535/pSK1002: Examination with 151 chemicals. *Mutat. Res.*, **192**, 239-246. (GDCh BUA, 1998; IARC, 2001 から引用)
- NAPM National Association of Photographic Manufacturers, Inc. (1974a) Environmental effect of photoprocessing chemicals Bd. I, S., 1-96, 131-132. (GDCh BUA, 1998 から引用)
- NAPM National Association of Photographic Manufacturers, Inc. (1974b) Environmental effect of photoprocessing chemicals Bd. , S., 228-229, 275-280, 296; 1-2, 1-3, 1-14, 1-21, 1-22, 1-66, 1-67, Tab. A-1, A-3, A-4, A-6, A-15, (2 S.), A-16, A-17, Fig. A-9, A-53, 56, 57. (GDCh BUA, 1998 から引用)
- NIST, National Institute of Standards and Technology (1998) NIST/EPA/NIH Mass Spectral Library.
- Nurse D (1980) Sensitivity to thiourea in plain printing paper. *Contact Dermatitis*, **6**, 153-154. (GDCh BUA, 1998 から引用)
- Nusch, E. (1992) Akute Toxizität von Thioharnstoff gegen *Daphnia magna*. Untersuchung im Auftrag

- des FV "Bewertung wassergefährdender Stoffe- Teil 11" (GDCh BUA, 1998 から引用)
- Oesterle, D. and Deml, E. (1988) Lack of initiating and promoting activity of thiourea in rat liver foci bioassay. *Cancer Lett.*, **41**, 245–249. (IARC, 2001から引用)
- Onodera, H., Mitsumori, K., Takahashi, M., Shimo, T., Yasuhara, K., Kitaura, K., Takahashi, M. and Hayashi, Y. (1994) Thyroid proliferative lesions induced by anti-thyroid drugs in rats are not always accompanied by sustained increases in serum TSH. *J. Toxicol. Sci.*, **19**, 227–234. (IARC, 2001から引用)
- Palmer, C.M. and Maloney, T.E. (1955) Preliminary screening for potential algicides. *Ohio J. Sci.*, **55**, 1-8. (GDCh BUA, 1998 から引用)
- Pandey, K.K., Mishra, G.S. and Grover, S.K. (1976) Some study on chemosterilants. I, Thiourea as fungus growth inhibitor. *Sci. Cult.*, **42**, 476-477. (GDCh BUA, 1998 から引用)
- Pestemer, W. and Auspurg, B. (1986) Eignung eines Testpflanzensortiments zur Risikoabschätzung von stofwirkungen auf höhere Pflanzen im Rahmen des Chemikaliengesetzes. *Nachrichtenbl. Deut. Pflanzenschutzd.*, **38**, 120-125. (GDCh BUA, 1998 から引用)
- Peters, J.P., Man, E.B., Kydd, D.M., Engstrom, W.W. and Waters, L.L. (1949) Toxic effects of antithyroid drugs. *Yale Journal of Biological Medicine*, **22**, 139-197. (GDCh BUA, 1998 から引用)
- Pfeiffer, W., Walz, U., Wolf, R. and Mongold-Wernado, U. (1985) Effects of steroid hormones and other substances on alarm substance cells and mucous cells in epidermis of the European minnow, *Phoxinus phoxinus (L.)* and other Ostariophysi (Pisces). *J. Fish Biol.*, **27**, 553-570. (GDCh BUA, 1998 から引用)
- Purves, H.D. and Griesbach, W.E. (1947) Studies on experimental goitre. VIII. Thyroid tumours in rats treated with thiourea. *Brit. J. Exp. Path.*, **28**, 46-53. (GDCh BUA, 1998; IARC, 2001から引用)
- Radomski, J.L., Deichmann, W.B., MacDonald, W.E. and Glass, E.M. (1965) Synergism among oral carcinogens. I. Results of the simultaneous feeding of four tumorigens to rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **7**, 652-656. (GDCh BUA, 1998; IARC, 2001から引用)
- Ray, A.K. and Medda, A.K. (1977) Changes in nitrogen and nucleic acid metabolism in lata fish (*Ophiocephalus punctatus*) after thiourea and thyroxine treatment by immersion. *Indian J. Physiol. Allied Sci.*, **31**, 58-650. (GDCh BUA, 1998 から引用)
- RCC NOTOX (1988) Assessment of the acute toxicity of thiourea on the cell multiplication of pure culture of *Pseudomonas putida* bacteria. (Acute bacteria cell multiplication inhibition test). Zsponsor: SKW Trostberg Ag, RCC NOTOX Study Ref. No. 0919/PS21. (GDCh BUA, 1998 から引用)
- Rosin, A. and Rachmilewitz, M. (1954) The development of malignant tumors of the face in rats after prolonged treatment with thiourea. *Cancer Res.*, **14**, 494-496. (GDCh BUA, 1998; IARC, 2001から引用)
- Rosin, A. and Ungar, H. (1957) Malignant tumors in the eyelids and the auricular region of thiourea-treated rats. *Cancer Res.*, **17**, 302-305. (GDCh BUA, 1998; IARC, 2001から引用)

- Rott, B. (1981) Schwimmhemmung bei *Daphnia magna* Straus 1820. In: Überprüfung der Durchführbarkeit von Prüfungsvorschriften und der Aussagekraft der Grundprüfung des Europe. Chem. G. Forschungsbericht 10704006/01 Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung, Neuherbergs. 252-255.
- Ruddick, J.A., Newsome, W.H. and Nash, L. (1976) Correlation of teratogenicity and molecular structure: ethylenethiourea and related compounds. *Teratology*, **13**, 263-266. (GDCh BUA, 1998 から引用)
- Rudolph, P. (1985) Überprüfung der Durchführbarkeit von Prüfungsvorschriften und der Aussagekraft der Stufe 1 und 2 ChemG – 25 Stoffe-Program – fe-Vorbaben 106 04 011. Abschluss seminar am 17./18.01.1985: Auswertung und Übersicht über die durchgeführten Okotoxikologischen Prüfungen : Algentest 72-96 h; Fischtest 14-28 d; Dphniantest 21 d; Pflanzentest 14 d; Regenwurmtest 28 d, Umwelibundersant. (GDCh BUA, 1998 から引用)
- Sathyanesan, A.G. Joy, K.P. and Kulkarni, P.S. (1978) Endocrine changes in fishes in response to pollutants. *Q. J. Surg. Sci.*, **14**, 67-77. (GDCh BUA, 1998 から引用)
- Schiestl, R.H. (1989) Nonmutagenic carcinogens induce intrachromosomal recombination in yeast. *Nature*, **337**, 285-288. (IARC, 2001から引用)
- Schiestl, R.H., Gietz, R.D., Mehta, R.D. and Hastings, P.J. (1989) Carcinogens induce intrachromosomal recombination in yeast. *Carcinogenesis*, **10**, 1445-1455. (GDCh BUA, 1998; IARC, 2001から引用)
- Schneider B.F. and Golden W.L. (1987) Acquisition of acoustic startle response in relation to growth and thyroid function in rats. *Int. J. Dev. Neurosci.*, **5**, 99-106. (U.S. NLM; HSDB, 2002から引用)
- Schulman, J. Jr. (1950) *J. Biol. Chem.*, **186**, 717. (GDCh BUA, 1998から引用)
- Schulman, J. Jr. and Keating, R.P. (1950) Studies on the metabolism of thiourea. I. Distribution and excretion in the rat of thiourea labeled with radioactive sulfur. *J. Biol. Chem.*, **183**, 215-221. (IARC, 2001から引用)
- Shepard, T.H. II (1963) Metabolism of thiourea S³⁵ by the fetal thyroid of the rat. *Endocrinology*, **72**, 223-230. (IARC, 2001から引用)
- Shimo, T., Mitsumori, K., Onodera, H., Yasuhara, K., Kitaura, K., Takahashi, M., Kanno, J. and Hayashi, Y. (1994b) Synergistic effects of phenobarbital and thiourea on proliferative lesions in the rat liver. *Cancer Lett.*, **81**, 45-52. (IARC, 2001から引用)
- Shimo, T., Mitsumori, K., Onodera, H., Yasuhara, K., Takahashi, M., Takahashi, M., Ueno, Y. and Hayashi, Y. (1994a) Time course observation of thyroid proliferative lesions and serum TSH levels in rats treated with thiourea after DHPN initiation. *Cancer Lett.*, **85**, 141-149. (IARC, 2001から引用)
- Simmon, V.F., Rosenkranz, H.S., Zeiger, E. and Pirier, A.L. (1979) Mutagenic activity of chemical carcinogens and related compounds in the intraperitoneal host-mediated assay. *J. Nat. Cancer Inst.*, **62**, 911-918. (GDCh BUA, 1998; IARC, 2001 から引用)

- Sina, J.F., Bean, C.L., Dysart, G.R., Taylor, V.I. and Bradley, M.O. (1983) Evaluation of the alkaline elution/rat hepatocyte assay as a predictor of carcinogenic/mutagenic potential. *Mutat. Res.*, **113**, 357-391. (GDCh BUA, 1998; IARC, 2001から引用)
- Sittig, M. (1985) *Handbook of Toxic and Hazardous Chemicals and Carcinogens*, 1985. 2nd ed. Park Ridge, NJ: Noyes Data Corporation, 1985. 859. (U.S. NLM; HSDB, 2002 から引用)
- Slanina, F., Ullberg, S. and Hammerstrom, L. (1973) Distribution and placental transfer of ¹⁴C-thiourea and ¹⁴C-thiouracil in mice studied by whole-body autoradiography. *Acta Pharmacol. Toxicol.*, **32**, 358-368.(GDCh BUA, 1998 から引用)
- Smith, C.C. (1950), *J. Pharmacopl. Exp. Ther.*, **100**, 408 (GDCh BUA, 1998から引用)
- SRC, Syracuse Research Corporation (2003) *AopWin Estimation Software*, ver. 1.90, 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.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2003) *PhysProp Database*, North Syracuse, NY. (<http://esc.syrres.com/interkow/physdemo.htm> から引用)
- Speranski, N.J., Zachrow, I.R. and Tranucha, N.M. (1969) *Gig. Tr. prof. Zabol.*, **13**, 50-
- Takegawa, K., Mitsumori, K., Onodera, H., Mutai, M., Kitaura, K., Takahashi, M., Uneyama, C., Yasuhara, K., Takahashi, M., Yanai, T., Masegi, T. and Hayashi, Y. (1997) UDP-GT involvement in the enhancement of cell proliferation in thyroid follicular cell proliferative lesions in rats treated with thiourea and vitamin A. *Arch. Toxicol.*, **71**, 661–667. (IARC, 2001 から引用)
- Talakin, Y.N., Chernykh, L.V. and Savchenko, M.V. (1988) Method of detecting thiourea intoxication of organisms. USSR Patent No. 1397836. (GDCh BUA, 1998から引用)
- Talakin, Y.N., Kurilova, V.G., Savchenko, M.V., Ivanova, L.A. and Kostetskaya, N.I. (1990) Immune reactivity state in the processing of thiourea, ammoniums thiocyanate, and cobalt and manganese salts. *Gig. Tr. Prof. Zabol.*, **11**, 18-20. (GDCh BUA, 1998から引用)
- Teramoto, S., Kaneda, M., Aoyama, H. and Shirasu, Y. (1981) Correlation between the molecular structure of N-alkylureas and N-alkylthioureas and their teratogenic properties. *Teratology*, **23**, 335-342.(GDCh BUA, 1998 から引用)
- The Chemical Society (1979) *Foreign Compound Metabolism in Mammals. Volume 5: A Review of the Literature Published during 1976 and 1977*. London: The Chemical Society, 230.
- TNO, Central Institute for Nutrition and Food Research (1975) Determination of the acute oral toxicity of thiourea in rats. Sponsor: SKW Trostberg AG, Bericht vom 29. 12. (GDCh BUA, 1998 から引用)

- TNO, Central Institute for Nutrition and Food Research (1977) Acute inhalation toxicity study with Thioharnstoff in rats. Sponsor: SKW Trostberg AG, Report Nr., R5535. (GDCh BUA, 1998 から引用)
- TNO, Central Institute for Nutrition and Food Research (1978). Acute dermal toxicity study with with the product “Thioharnstoff” in albino rabbits. Sponsor: SKW Trostberg AG, Report Nr., R 5693.(GDCh BUA, 1998 から引用)
- TNO, Central Institute for Nutrition and Food Research (1979a) Study on the precutaneous absorption of thiourea by the rabbit. Sponsor: SKW Trostberg AG, Report Nr., R 6259. (GDCh BUA, 1998 から引用)
- TNO, Central Institute For Nutrition and Food Research (1979b) Evaluation of “Kalkstickstoff” and “Thioharnstoff” in the micronucleus test. Sponsor: SKW Trostberg AG, Report Nr., R 6012. (GDCh BUA, 1998 から引用)
- TNO, Central Institute for Nutrition and Food Research (1979c). Acute inhalation toxicity study of a 10% aqueous solution of “Thioharnstoff” with rats. Sponsor: SKW Trostberg AG, Report Nr., R 6264. (GDCh BUA, 1998 から引用)
- TNO, Central Institute For Nutrition and Food Research (1980) Study on the precutaneous absorption of thiourea by the rabbit. Part . Sponsor: SKW Trostberg AG, Report Nr., R 6369. (GDCh BUA, 1998 から引用)
- TNO, Institute CIVO-Toxicology and Nutrition (1983a) Primary skin irritation test with thiourea in albino rabbits. Sponsor: SKW Trostberg AG, Bericht vom 20. 06. (GDCh BUA, 1998 から引用)
- TNO, CIVO Institute (1983b) Eye irritation test with thiourea, 10% aqueous solution, in albino rabbit. Sponsor: SKW Trostberg AG, Report Nr., R 88/243. (GDCh BUA, 1998 から引用)
- TNO, Division of Technology for Society (1988) The acute toxicity of thiourea to *Leucisus idus* (*L.*). Sponsor: SKW Trostberg AG, Report Nr., R 88/243. (GDCh BUA, 1998 から引用)
- Ungar, H. and Rosin, A. (1960) The histogenesis of thiourea-induced carcinoma of the auditory duct sebaceous (Zymbal's) glands in rats. Arch. De Vecchi Anat. Pat., **31**, 419-430. (GDCh BUA, 1998; IARC, 2001から引用)
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2002) Integrated Risk Information System, National Library of Medicine, (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS> から引用).
- U.S. NLM, U.S. National Library of Medicine (2002) 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 (2001) U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service, National Toxicology Program, 9th Report on Carcinogens Revised January 2001.
- Van der Laan, W.P. and Storrie, V.M. (1955) A survey of the factors controlling thyroid function, with especial reference to newer views on antithyroid substances. Pharmacological Reviews, **7**, 301. (GDCh BUA, 1998から引用)

- Van der Leun, J., de Kreek, E.J., Deenstra Leewen, M.M. and van Weelden, H. (1977) Photosensitivity owing to thiourea. Arch. Derm., **113**, 1611. (GDCh BUA, 1998 から引用)
- Vazquez-Lopez, E. (1949) The effects of thiourea on the development of spontaneous tumours on mice. Brit. J. Cancer, **3**, 401-414.109. (GDCh BUA, 1998; IARC, 2001 から引用)
- Vogel, E.W. and Nivard, M.J.M. (1993) Performance of 181 chemicals in a Drosophila assay predominantly monitoring interchromosomal mitotic recombination. Mutagenesis, **8**, 57-81. (IARC, 2001から引用)
- Wangenheim, J. and Bolcsfoldi, G. (1988) Mouse lymphoma L5178Y thymidine kinase locus assay of 50 compounds. Mutagenesis, **3**, 193-205. (GDCh BUA, 1998; IARC, 2001から引用)
- Wani, G.P. and Latey, A.N. (1984) Effects of thiourea treatment on cholesterol contents of the liver and gonad of a freshwater teleost, Garra mullia (Sykes). Geobios, **11**, 45-47. (GDCh BUA, 1998 から引用)
- Williams, R.H. and Kay, G.A. (1945) Absorption, distribution and excretion of thiourea. Am. J. Physiol., **143**, 715-722. Zaslawska, A.G. (1964) Klin. Med. (Mosk.), **42**, 129. (GDCh BUA, 1998 から引用)
- Zeiger, E., Anderson, B., Haworth, S., Lawlor, T. and Mortelmans, K. (1988) *Salmonella* mutagenicity tests. IV. Results from the testing of 300 chemicals. Environ. Mol. Mutag., **11** (Suppl. 12), 1-158. (GDCh BUA, 1998から引用)
- Ziegler-Skylakakis, K., Rossberger, S. and Andrae, U. (1985) Thiourea induces DNA repair synthesis in primary rat hepatocyte cultures and gene mutations in V79 Chinese hamster cells. Arch. Toxicol., **58**, 5-9. (IARC, 2001から引用)
- 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_indx4.htm, http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk_hyoka.hyoka_home に記載あり)
- 経済産業省 (2003) 平成 13 年度 化審法指定化学物質の製造及び輸入の合計数量に関する公表, 経済産業省告示第 53 号.
- 経済産業省, 環境省 (2003) 平成 13 年度 PRTR データの概要 化学物質の排出量・移動量の集計結果.
- 通商産業省 (1979) 通商産業公報 (1979 年 12 月 25 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)
- 通商産業省 (1992) 通商産業省基礎産業局化学品安全課 監修, 化審法既存化学物質安全点検データ集; 日本化学物質安全・情報センター.
- 日本産業衛生学会 (2002) 許容濃度等の勧告, 産衛誌., **44**, 140-164.

有害性評価実施機関名，有害性評価責任者及び担当者一覧

有害性評価実施機関名：財団法人化学物質評価研究機構

有害性評価責任者及び担当者

有害性評価責任者	高月 峰夫
有害性評価担当者	
1. 化学物質の同定情報	林 浩次
2. 一般情報	林 浩次
3. 物理化学的性状	林 浩次
4. 発生源情報	独立行政法人 製品評価技術基盤機構
5. 環境中運命	高久 正昭
6. 生態影響評価	野坂 俊樹
7. ヒト健康影響評価	清水 康資

有害性評価報告書外部レビュー一覧

環境中の生物への影響 (7章)

山本 義和 神戸女学院大学人間科学部

ヒト健康への影響 (8章)

堤 雅弘 奈良県立医科大学腫瘍病理学教室

改訂記録

2003年3月 原案作成

2004年2月 Ver.1.0 経済産業省 化学物質審議会管理部会・審査部会
第18回安全評価管理小委員会審議了承

2005年1月 初期リスク評価指針 ver.1.0 に基づく修正、及び新たな情報の追加

2005年2月 Ver.1.1 経済産業省 化学物質審議会管理部会・審査部会
第21回安全評価管理小委員会再審議了承