

化学物質の初期リスク評価書

Ver. 1.0

No. 147

2-イミダゾリジンチオン

2-Imidazolidinethione

化学物質排出把握管理促進法政令号番号：1-32

CAS 登録番号：96-45-7

2008年12月

独立行政法人 製品評価技術基盤機構

財団法人 化学物質評価研究機構

委託元 独立行政法人 新エネルギー・産業技術総合開発機構

序 文

目的

「化学物質の初期リスク評価書」は、独立行政法人 新エネルギー・産業技術総合開発機構から委託された化学物質総合評価管理プログラムの一環である「化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発」プロジェクトの成果である。このプロジェクトは、「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の促進に関する法律」（化学物質排出把握管理促進法）の対象化学物質を中心に有害性情報、排出量等の暴露情報など、リスク評価のための基礎データを収集・整備するとともに、これらを利用したリスク評価手法を開発し、評価するものである。

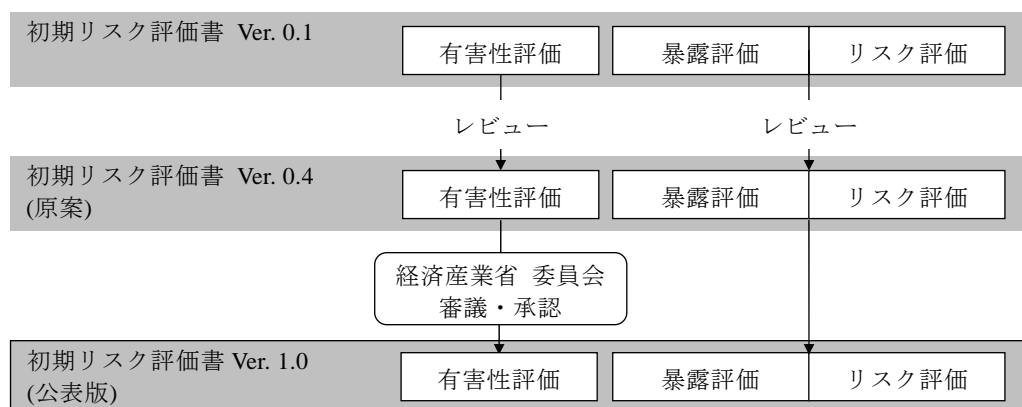
「化学物質の初期リスク評価書」では、環境中の生物及びヒト健康に対する化学物質のリスクについてスクリーニング評価を行い、その結果、環境中の生物あるいはヒト健康に悪影響を及ぼすことが示唆されると判断された場合は、その化学物質に対して更に詳細な調査、解析及び評価等の必要とされる行動の提案を行うことを目的とする。

初期リスク評価の対象

化学物質排出把握管理促進法第一種指定化学物質のうち、生産量、環境への排出量及び有害性情報などを基に選択した化学物質を初期リスク評価の対象とする。環境中の生物への影響については、有害性評価手法が国際的に整えられている水生生物を対象とする。ヒト健康への影響については、我が国の住民を対象とし、職業上の暴露は考慮しない。

公表までの過程

財団法人 化学物質評価研究機構及び独立行政法人 製品評価技術基盤機構が共同して評価書案を作成し、有害性評価（環境中の生物への影響及びヒト健康への影響）については外部の有識者によるレビューを受け、その後、経済産業省化学物質審議会管理部会・審査部会安全評価管理小委員会の審議、承認を得ている。また、暴露評価及びリスク評価については独立行政法人 産業技術総合研究所によるレビューを受けている。本評価書は、これらの過程を経て公表している。



なお、本評価書の作成に関する手法及び基準は「化学物質の初期リスク評価指針 Ver. 2.0」及び「作成マニュアル Ver. 2.0」として、ホームページ (<http://www.nite.go.jp/>) にて公開されている。

要 約

2-イミダゾリジンチオンは白色の固体であり、水溶解度は 20g/L (30°C) である。

主な用途は、イミダゾリン系加硫促進剤であり、2004 年度の製造・輸入量は約 347 トンと公表されている。2004 年度の PRTR データによると、2-イミダゾリジンチオンは 1 年間に全国合計で、大気へ 2.1 トン排出され、公共用水域及び土壌への排出はないとされている。主な排出経路は、使用に伴う大気への排出であると考えられる。

2-イミダゾリジンチオンは、難分解性と判定されているが、低濃度の場合には微生物によって生分解される可能性がある。また、水生生物に対する濃縮性がないまたは低いと推定される。

2-イミダゾリジンチオンの濃度としては、公共用水域 (海域) 中で測定されている。1983 年の公共用水域 (海域) 中濃度の調査では、2-イミダゾリジンチオンは不検出であった。大気、飲料水及び食物中の濃度は調査した範囲では入手できなかった。

一方、PRTR 排出量データと数理モデルを用いて大気中濃度及び河川水中濃度を推定した。その結果、推定結果の最大値はそれぞれ $3.0 \times 10^{-3} \mu\text{g}/\text{m}^3$ 及び $0 \mu\text{g}/\text{L}$ であった。

2-イミダゾリジンチオンについては、河川水中濃度の測定結果が得られておらず、また、推定値は $0 \mu\text{g}/\text{L}$ であった。そこで、水生生物に対するリスク評価を行うための推定環境濃度 (EEC) を $0 \mu\text{g}/\text{L}$ とした。

また、ヒトが 2-イミダゾリジンチオンに暴露する経路としては、呼吸による大気からの吸入暴露が主として考えられる。2-イミダゾリジンチオンの大気中濃度 ($3.0 \times 10^{-3} \mu\text{g}/\text{m}^3$: 推定値) から、ヒトの体重 1kg あたりの 1 日推定摂取量を $1.2 \times 10^{-3} \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ (吸入経路) と推定した。

2-イミダゾリジンチオンの環境中の水生生物への有害性に関しては、藻類、甲殻類、魚類のすべてについて長期毒性試験結果が得られている。急性毒性試験の最小値は、甲殻類であるオオミジンコに対する遊泳阻害を指標とした 48 時間 EC_{50} が 13.3 mg/L である。また、長期毒性試験の最小値は、甲殻類であるオオミジンコに対する繁殖を指標とした 21 日間 NOEC が 2.50 mg/L であり、得られた水生生物に対する毒性データのうち最小値である。2-イミダゾリジンチオンの EEC は $0 \mu\text{g}/\text{L}$ であり、環境中の水生生物に対する MOE は算出しないが、環境中の水生生物に対し悪影響を及ぼすことはない判断する。

2-イミダゾリジンチオンは、経口摂取により速やかに胃及び腸から吸収され、甲状腺、血液、脳、肺、肝臓、腎臓など体内の種々の組織、器官に分布する。甲状腺での半減期は他の臓器に比べかなり長い。2-イミダゾリジンチオンの代謝には種差があるが、主に肝臓で代謝され、エチレン尿素と他の代謝物になる。しかし、代謝される量は少なく、未変化体として、主に尿中に排泄される。

実験動物に対する反復投与毒性試験では、2-イミダゾリジンチオンの主な標的器官は甲状腺であり、マウスやラットで甲状腺の濾胞上皮細胞のび慢性過形成、血清 T4 濃度の減少、TSH 濃度の増加などがみられた。経口経路では、ラットの 24 か月間混餌投与試験における甲状腺の過形成を指標とした LOAEL が 5 ppm ($0.25 \text{ mg}/\text{kg}/\text{日}$ 相当) であった。なお、吸入経路について

は、適切な試験がなく、NOAEL や LOAEL は設定できない。

生殖・発生毒性に関しては、複数の動物種に対し催奇形作用を有するという報告がある。発生毒性についての NOAEL は 5 mg/kg/日であるが、同じ経路の一般反復毒性の LOAEL より大きいため、MOE の計算には用いない。なお、調査した範囲内では、吸入暴露での生殖・発生毒性に関する試験結果は得られていない。

遺伝毒性に関しては、*in vitro* 試験の一部で弱い陽性結果が得られているが、他の報告ではいずれも陰性である。*in vivo* では、いずれの試験においても陰性である。したがって、一部の試験では陽性を示すものの、多くの試験で陰性の結果が示されているため、遺伝毒性を有さないと考えられる。発がん性に関しては、ラット、マウスに甲状腺がん/腺腫を惹起するほか、マウスでは肝がん/腺腫などもみられるが、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。

ヒトに対して主に吸入の暴露経路からの摂取が推定されるが、吸入暴露で評価できる試験データが無い場合、MOE 及び不確実係数は求めない。しかし、経口暴露では評価できる試験データがあるため、その結果を用いて吸入及び経口経路の合計摂取量に対する MOE を算出した結果、MOE は 210,000 となった。この値は、採用した毒性試験データに関する不確実係数積 1,000 より大きく、2-イミダゾリジンチオンは現時点ではヒト健康に悪影響を及ぼさないと判断する。

以上のことから、2-イミダゾリジンチオンは環境中の水生生物及びヒト健康 (吸入及び経口経路の合計値) に対し悪影響を及ぼすことはない判断する。

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 添加剤または安定剤.....	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	1
4. 発生源情報	2
4.1 製造・輸入量等	2
4.2 用途情報	2
4.3 排出源情報	2
4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源.....	2
4.3.2 その他の排出源.....	3
4.4 環境媒体別排出量の推定.....	3
4.5 排出シナリオ	4
5. 環境中運命	4
5.1 大気中での安定性.....	4
5.2 水中での安定性	5
5.2.1 非生物的分解性.....	5
5.2.2 生分解性	5
5.2.3 下水処理による除去.....	5
5.3 環境中分布推定	5
5.4 環境水中での動態.....	6
5.5 生物濃縮性	6

6.	暴露評価	6
6.1	環境中濃度	7
6.1.1	環境中濃度の測定結果	7
6.1.2	環境中濃度の推定	8
6.2	水生生物生息環境における推定環境濃度	9
6.3	ヒトへの暴露シナリオ	10
6.3.1	環境経由の暴露	10
6.3.2	消費者製品経由の暴露	10
6.4	ヒトの推定摂取量	10
7.	環境中の生物への影響	10
7.1	水生生物に対する影響	10
7.1.1	微生物に対する毒性	10
7.1.2	藻類に対する毒性	11
7.1.3	無脊椎動物に対する毒性	11
7.1.4	魚類に対する毒性	12
7.1.5	その他の水生生物に対する毒性	13
7.2	陸生生物に対する影響	13
7.2.1	微生物に対する毒性	13
7.2.2	植物に対する毒性	13
7.2.3	動物に対する毒性	13
7.3	環境中の生物への影響 (まとめ)	13
8.	ヒト健康への影響	14
8.1	生体内運命	14
8.2	疫学調査及び事例	16
8.3	実験動物に対する毒性	17
8.3.1	急性毒性	17
8.3.2	刺激性及び腐食性	18
8.3.3	感作性	18
8.3.4	反復投与毒性	18
8.3.5	生殖・発生毒性	25
8.3.6	遺伝毒性	31
8.3.7	発がん性	34
8.4	ヒト健康への影響 (まとめ)	38
9.	リスク評価	39
9.1	環境中の生物に対するリスク評価	39
9.1.1	リスク評価に用いる推定環境濃度	39

9.1.2	リスク評価に用いる無影響濃度	39
9.1.3	暴露マージンと不確実係数積の算出	40
9.1.4	環境中の生物に対するリスク評価結果	40
9.2	ヒト健康に対するリスク評価	40
9.2.1	リスク評価に用いるヒトの推定摂取量	40
9.2.2	リスク評価に用いる無毒性量	41
9.2.3	暴露マージンと不確実係数積の算出	41
9.2.4	ヒト健康に対するリスク評価結果	42
9.3	まとめ	42
文 献	43

1. 化学物質の同定情報

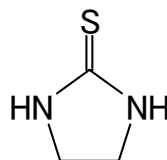
1.1 物質名 : 2-イミダゾリジンチオン

1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号 : 5-423

1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号 : 1-32

1.4 CAS登録番号 : 96-45-7

1.5 構造式



1.6 分子式 : C₃H₆N₂S

1.7 分子量 : 102.15

2. 一般情報

2.1 別名

2-メルカプトイミダゾリン、エチレンチオ尿素、エチレンチオウレア

2.2 純度

95% (一般的な製品) (化学物質評価研究機構, 2002)

2.3 不純物

不明 (一般的な製品) (化学物質評価研究機構, 2006)

2.4 添加剤または安定剤

プロセスオイル(飛散防止用) (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危険物及び有害物

3. 物理化学的性状

外観：白色固体 (IPCS, 2004)

融点：203～204℃ (IPCS, 2004; Merck, 2001)

沸点：データなし

引火点：252℃ (IPCS, 2004)

発火点：データなし

爆発限界：データなし

比 重：1.41～1.45 (化学物質評価研究機構, 2006)

蒸 気 密 度：3.52 (空気 = 1、計算値)

蒸 気 圧：2.7×10⁻⁴ Pa (25°C、推定値) (SRC:PhysProp, 2002)

分 配 係 数：オクタノール/水分配係数 log Kow = -0.66 (測定値)、-0.49 (推定値) (SRC:KowWin, 2006)

解 離 定 数：データなし

スペクトル：主要マススペクトルフラグメント
 m/z 102 (基準ピーク = 1.0)、30 (0.89)、73 (0.35) (NIST, 1998)

吸 脱 着 性：土壌吸着係数 Koc = 7 (推定値) (SRC:PcKocWin, 2006)

溶 解 性：水：20 g/L (30°C) (IPCS, 2004; Merck, 2001)
 メタノール、エチレングリコール：可溶
 アセトン、ベンゼン：不溶 (Merck, 2001)

ハ ン リー 定 数：3.40×10⁻² Pa・m³/mol (3.36×10⁻⁷ atm・m³/mol) (25°C、推定値) (SRC:HenryWin, 2006)

換 算 係 数：(気相、20°C) 1 ppm = 4.25 mg/m³、1 mg/m³ = 0.235 ppm (計算値)

4. 発生源情報

4.1 製造・輸入量等

2-イミダゾリジンチオンの 2000 年度から 2004 年度までの 5 年間の製造・輸入量等は表 4-1 のとおりであった (経済産業省, 2002,2003a,2003b,2004,2005)。

表 4-1 2-イミダゾリジンチオンの製造・輸入量等 (トン)

年度	2000	2001	2002	2003	2004
製造・輸入量	328	323	305	372	347

(経済産業省, 2002,2003a,2003b,2004,2005)

4.2 用途情報

2-イミダゾリジンチオンはイミダゾリン系加硫促進剤として、クロロプレンゴム、エピクロロヒドリンゴム、塩素化ポリエチレンに使用されている。なお、クロロプレンゴム製品は被覆電線、靴底、履物等に加工されている (化学工業日報, 2006)。

4.3 排出源情報

4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源

化学物質排出把握管理促進法に基づく「平成 16 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」(経済産業省・環境省, 2006a,b) (以下、「2004 年度 PRTR データ」と言う。)によると、2-イミダゾリジンチオンは 1 年間に全国合計で届出事業者から大気へ 4 kg 排出され、廃棄物として 12 トン移動している。公共用水域及び土壌への排出、下水道への移動はない。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 2.1 トンの排出量が推計されている。非対象業種、家庭、移動体からの排出量は推計されていない。

a. 届出対象業種からの排出量と移動量

2004 年度 PRTR データに基づき、2-イミダゾリジンチオンの届出対象業種別の排出量と移動量を表 4-2 に示す (経済産業省・環境省, 2006a,b)。

届出対象業種からの 2-イミダゾリジンチオンの排出は、ゴム製品製造業からの大気への排出である。また、環境への排出量より、むしろ廃棄物としての移動量のほうが多い。

表 4-2 2-イミダゾリジンチオンの届出対象業種別の排出量及び移動量
(2004 年度実績) (トン/年)

業種名	届出					届出外 排出量 (推計)	届出と届出外の 排出量合計	
	排出量			移動量			排出計 ¹⁾	割合 (%)
	大気	公共用 水域	土壌	下水道	廃棄物			
ゴム製品製造業	0.004	0	0	0	8.1	2.1	2.1	100%
化学工業	0	0	0	0	3.0	-	0	0%
電気機械器具製造業	0	0	0	0	0.21	-	0	0%
非鉄金属製造業	0	0	0	0	0.14	-	0	0%
プラスチック製品製造業	0	0	0	0	0.041	-	0	0%
合計 ¹⁾	0.004	0	0	0	12	2.1	2.1	100%

(経済産業省・環境省, 2006a,b)

1) 四捨五入のため、表記上、合計があっていない場合がある。

-: 届出なしまたは推計されていない。

4.3.2 その他の排出源

2004 年度 PRTR データで推計対象としている以外の 2-イミダゾリジンチオンの排出源に関する情報については、調査した範囲では得られていない。

4.4 環境媒体別排出量の推定

各排出源における 2-イミダゾリジンチオンの環境媒体別排出量を表 4-3 に示す (製品評価技術基盤機構, 2007)。

その際、届出対象業種の届出外事業者からの排出量については、排出媒体別に集計されていないため、業種ごとの届出データにおける大気、公共用水域、土壌への排出割合を用いて、環境媒体別の排出量をそれぞれ推定した。

以上のことから、2-イミダゾリジンチオンは、1 年間に全国で、大気へ 2.1 トン排出され、公共用水域及び土壌への排出はないと推定した。

表 4-3 2-イミダゾリジンチオンの環境媒体別排出量 (2004 年度実績) (トン/年)

排出区分	大気	公共用水域	土壌
対象業種届出	0.004	0	0
対象業種届出外 ¹⁾	2.1	0	0
合計	2.1	0	0

(製品評価技術基盤機構, 2007)

1) 大気、公共用水域、土壌への排出量は、業種ごとの届出排出量の排出割合と同じと仮定し、推定した。

4.5 排出シナリオ

2003 年度の 2-イミダゾリジンチオンの製造段階における排出原単位 (日本化学工業協会, 2005) から、2-イミダゾリジンチオンの製造段階での排出はないと考えられる (製品評価技術基盤機構, 2007)。

また、2-イミダゾリジンチオンの使用段階での排出量については、用途情報及び 2004 年度 PRTR データから判断して、ゴム製品製造業における使用段階での大気への排出であると考えられる。

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、2-イミダゾリジンチオンと OH ラジカルとの反応速度定数は 1.40×10^{-10} cm³/分子/秒 (25°C、推定値) である (SRC:AopWin, 2006)。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 1~3 時間と計算される。

b. オゾンとの反応性

調査した範囲内では、2-イミダゾリジンチオンとオゾンとの反応性に関する報告は得られていない。

c. 硝酸ラジカルとの反応性

調査した範囲内では、2-イミダゾリジンチオンと硝酸ラジカルとの反応性に関する報告は得られていない。

d. 直接光分解性

対流圏大気中では、2-イミダゾリジンチオンは 290 nm 以上の光を吸収しないことから、直接光分解しないと推定されている (U.S. NLM:HSDB, 2006)。

5.2 水中での安定性

5.2.1 非生物的分解性

2-イミダゾリジンチオンは、pH 5～9、90℃の条件下では水中で安定であり、3 か月間、加水分解されなかった (Cruickshank and Jarrow, 1973) との報告があり、環境中では加水分解されないと推定される。

また、2-イミダゾリジンチオンの 0.5～50 mg/L 水溶液は、夏季の太陽光照射により光分解されなかったが、シリカゲルと溶存酸素が存在すると、2-イミダゾリジンチオンの水溶液は太陽光により急速に光分解されて2-イミダゾリドン (別名：エチレンウレア、エチレン尿素) などを生じたとの報告がある (Cruickshank and Jarrow, 1973; Ross and Crosby, 1973)。

5.2.2 生分解性

2-イミダゾリジンチオンは、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 30 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 0% 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 0%、高速液体クロマトグラフ (HPLC) 測定での分解率は 1% であった (通商産業省, 1982)。

2-イミダゾリジンチオンは、土壌微生物により容易にエチレンウレアを経由して二酸化炭素まで分解されたとの報告がある (Lyman and Lacoste, 1974)。別の実験では、滅菌した土壌中でも2-イミダゾリジンチオンはエチレンウレアになることから、第一段階の分解はフリーラジカルが関与し、化学的に進行することが示され (Kaufman and Fletcher, 1973)、第二段階の二酸化炭素までの更なる分解は微生物によって行われることが示された (Johannesen et al., 1996)。

2-イミダゾリジンチオンの土壌を用いた好氣的及び嫌氣的な条件下での分解実験を、125 μ g/kg 土壌、23℃、暗所の条件下で 120 日間行った。好氣的な条件下での分解速度は 11.4～13.3 μ g/kg 土壌/日であり、嫌氣的な条件下での分解速度は 2.41～3.80 μ g/kg 土壌/日であった (Jacobsen and Bossi, 1997)。

その他、2-イミダゾリジンチオンの生分解性に関する総説があり、未馴化の微生物を用いた分解半減期は、好氣的な条件下では 7～28 日、嫌氣的な条件下では 28～112 日とされている (Howard et al., 1991)。

以上のことから、2-イミダゾリジンチオンは、比較的高濃度の場合には硝化細菌の硝化作用阻害 (7.1.1 参照) 等により生分解され難いと推定されるが、低濃度の場合には微生物によって生分解される可能性がある。

5.2.3 下水処理による除去

調査した範囲内では、2-イミダゾリジンチオンの下水処理による除去に関する報告は得られていない。

5.3 環境中分布推定

2-イミダゾリジンチオンが、大気、水域又は土壌のいずれかに定常的に排出されて定常状態に到達した状態、すなわち、大気、水域、土壌及び底質間の移動、系外への移動・分解などに

よる減少が釣り合った後に残存している2-イミダゾリジンチオンの環境中での分布をフガシティモデル・レベル III (Mackay et al., 1992) により推定した (表 5-1)。なお、環境への排出は、大気、水域及び土壌の各々に個別に排出される 3 つのシナリオを設定した (化学物質評価研究機構, 2001)。

2-イミダゾリジンチオンが大気に排出された場合は水域及び土壌に約 5 割分布し、水域に排出された場合は主に水域に分布し、また、土壌に排出された場合は土壌に 5 割強、水域に 4 割強分布するものと推定される。

表5-1 2-イミダゾリジンチオンのフガシティモデル・レベルIIIによる環境中分布推定結果

シナリオ	分布 (%)			
	大気	水域	土壌	底質
シナリオ 1 (大気中に 100% 排出)	0.0	50.5	49.3	0.2
シナリオ 2 (水域中に 100% 排出)	0.0	99.6	0.0	0.4
シナリオ 3 (土壌中に 100% 排出)	0.0	44.9	54.9	0.2

(化学物質評価研究機構, 2001)

5.4 環境水中での動態

2-イミダゾリジンチオンは、蒸気圧が 2.7×10^{-4} Pa (25°C)、水に対する溶解度が 20 g/L (30°C) であり、ヘンリー定数が 3.40×10^{-2} Pa·m³/mol (25°C) である (3 章参照)。ヘンリー定数を基にした水中から大気中への 2-イミダゾリジンチオンの揮散性に関する報告があり、水深 1 m、流速 1 m/秒、風速 3 m/秒のモデル河川での半減期は 73 日、水深 1 m、流速 0.05 m/秒、風速 0.5 m/秒のモデル湖水での半減期は 804 日と推算されている (Lyman et al., 1990)。2-イミダゾリジンチオンの土壌吸着係数 (Koc) の値は 7 (3 章参照) であるので、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。

以上のこと及び 5.2 の結果より、環境水中に 2-イミダゾリジンチオンが排出された場合は、大気中には移行され難く、比較的高濃度の場合には生分解され難く環境水中に留まると推定される。しかし、低濃度の場合には微生物によって生分解される可能性がある。

5.5 生物濃縮性

2-イミダゾリジンチオンは、化学物質審査規制法に基づくコイを用いた 6 週間の濃縮性試験で、水中濃度が 1 mg/L 及び 0.1 mg/L における濃縮倍率はそれぞれ 0.2 未満～0.3 及び 1.8 未満であり、濃縮性がない、または低いと判定されている (通商産業省, 1982)。

6. 暴露評価

この章では、大気、公共用水域、飲料水、食物中濃度の測定データの収集、整理と、PRTR 排出量データから大気、河川水中濃度の推定を行い、水生生物のリスク評価を行うための推定

環境濃度 (EEC) と、ヒト健康のリスク評価を行うための吸入経路及び経口経路の推定摂取量を決定する。

6.1 環境中濃度

6.1.1 環境中濃度の測定結果

ここでは、環境中濃度に関する既存の測定報告についての調査を行い、その結果の概要を示すとともに、暴露評価に用いる濃度の採用候補を選定する。

a. 大気中の濃度

2-イミダゾリジンチオンの大気中濃度に関する報告は、調査した範囲内では得られなかった。

b. 公共用水域中の濃度

2-イミダゾリジンチオンの公共用水域中濃度として、環境庁による 1983 年の化学物質環境調査結果を表 6-1 に示す (環境庁, 1984)。この調査は一般環境中における残留状況を把握するために行っている。この調査において、2-イミダゾリジンチオンは測定した全ての検体において不検出であった (検出限界 0.8~40 μ g/L)。

表 6-1 2-イミダゾリジンチオンの公共用水域中の濃度

調査年度	水域	検出地点数/調査地点数	検出数/検体数	検出範囲 (μ g/L)	検出限界 (μ g/L)
1983	海域	0/11	0/33	nd	0.8-40

nd: 不検出

文献中の調査地点名で「~河口」と記されているものは一律「海域」に分類した (環境庁, 1984)

ここでは、調査年度が古いため、暴露評価に用いる海水中濃度の測定結果の採用候補は求めない。

また、参考として、環境庁による 1983 年度の化学物質環境調査結果における底質中濃度を表 6-2 に示す (環境庁, 1984)。この調査においても、2-イミダゾリジンチオンは測定した全ての試料において不検出であった (検出限界 0.03-0.51 μ g/g-dry)。

表 6-2 2-イミダゾリジンチオンの底質中の濃度

調査年度	検出地点数/測定地点数	検出数/検体数	検出範囲 (μ g/g-dry)	検出限界 (μ g/g-dry)
1983	0/11	0/33	nd	0.03-0.51

(環境庁, 1984)

nd: 不検出

c. 飲料水中の濃度

2-イミダゾリジンチオンの水道水中濃度及び地下水中濃度に関する報告は、調査した範囲内では得られなかった。

d. 食物中の濃度

2-イミダゾリジンチオンの食物中濃度及び魚体内濃度に関する報告は、調査した範囲内では得られなかった。

6.1.2 環境中濃度の推定

ここでは、数理モデルを用いて大気及び河川の濃度推定を行う。

また食物に関する利用可能な測定結果が得られなかったため、魚体内濃度の推定も行う。

a. 大気中濃度の推定

2-イミダゾリジンチオンの2004年度PRTR排出量データと広域大気拡散モデルAIST-ADMER Ver. 1.5 (産業技術総合研究所, 2006; 東野ら, 2003) を用いて、全国11地域 (北海道、東北、北陸、関東、中部、東海、近畿、中国、四国、九州、沖縄) の大気中濃度を推定した。

大気への排出量分布の推定

届出データについては、事業所所在地を排出地点とし、排出地点が特定できない推計値 (対象業種届出外からの排出) については、各種統計データを利用し、メッシュデータによる排出量分布の推定を行った (製品評価技術基盤機構, 2007)。

以下に排出量分布の推定に利用した主なデータを示す。

届出外排出量 : 事業所数及び従業員数 (統計情報研究開発センター, 2004a)
業種別製品出荷額 (経済産業調査会, 2004)

計算条件

2-イミダゾリジンチオンは、大気環境中ではガス状で存在すると考えられ (U.S. NLM: HSDB, 2006)、以下のように計算条件を設定した。

数理モデル : AIST-ADMER Ver.1.5
計算対象地域 : 全国 (11地域) 5 km×5 kmメッシュ
年間排出量 : 2.1トン (4. 参照)
計算対象期間 : 1年
気象データ : アメダス気象年報 2004 年 (気象業務支援センター, 2006)
パラメータ : 雨による洗浄比¹⁾ 7.3×10^4
大気中での分解係数²⁾ 7.0×10^{-5} (1/s)

¹⁾ (雨による洗浄比) = 気体定数: $8.314 \text{ (Pa} \cdot \text{m}^3 / (\text{mol} \cdot \text{K}))$ × 絶対温度: 298 (K) ÷ ヘンリー定数: $3.40 \times 10^2 \text{ (Pa} \cdot \text{m}^3 / \text{mol})$
= 7.3×10^4 (ヘンリー定数は 3. 参照)

²⁾ (大気中での分解係数) = OH ラジカルとの反応速度定数: $1.40 \times 10^{-10} \text{ (cm}^3 / \text{分子} \cdot \text{s)}$ × OH ラジカル濃度: $5 \times 10^5 \text{ (分子} / \text{cm}^3)$
= $7.0 \times 10^{-5} \text{ (1/s)}$ (反応速度定数及び濃度は 5.1 参照)

大気からの乾性沈着速度³⁾ 0 (m/s)
 バックグラウンド濃度³⁾ 0 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)

推定結果

各地域での推定値を表 6-3に示す(製品評価技術基盤機構, 2007)。全国の年平均の最大値は、近畿地域における $3.0 \times 10^{-3} \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。

表 6-3 2-イミダゾリジンチオンの年平均大気中濃度推定結果

計算対象地域	最小 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	最大 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
北海道	$< 10^{-9}$	1.6×10^{-5}
東北	1.4×10^{-9}	3.4×10^{-5}
北陸	3.1×10^{-9}	2.3×10^{-5}
関東	2.0×10^{-8}	1.4×10^{-3}
中部	5.4×10^{-8}	6.1×10^{-5}
東海	8.7×10^{-8}	2.6×10^{-4}
近畿	2.2×10^{-8}	3.0×10^{-3}
中国	1.6×10^{-9}	6.9×10^{-5}
四国	4.8×10^{-9}	2.4×10^{-5}
九州	$< 10^{-9}$	7.5×10^{-5}
沖縄	$< 10^{-9}$	9.9×10^{-7}

(製品評価技術基盤機構, 2007)

$10^{-9} \mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満の推定結果はすべて「 $< 10^{-9}$ 」と表記した

b. 河川水中濃度の推定

2-イミダゾリジンチオンは2004年度PRTR排出量データによると、河川への排出がないため、河川水中濃度は、 $0 \mu\text{g}/\text{L}$ とした。なお、フガシティモデル・レベルIII (5.4参照) では、大気又は土壌から河川への移動が考えられるが、本評価書では考慮しない。

c. 魚体内濃度の推定

2-イミダゾリジンチオンの魚体内濃度は、海域に生息する魚の体内に濃縮されると仮定し、海水中濃度と生物濃縮係数 (BCF) を乗じて魚体内濃度を推定する。

ここでは、測定年度の古い海域での濃度しか得られていないため、河川水中濃度が海域で1/10に希釈されると仮定して海水中濃度とした。河川水中濃度は、測定結果の採用候補が得られていないため、推定結果の $0 \mu\text{g}/\text{L}$ を用いる。その結果、海水中濃度は $0 \mu\text{g}/\text{L}$ となることから、魚体内濃度を $0 \mu\text{g}/\text{kg}$ とした。

6.2 水生生物生息環境における推定環境濃度

水生生物が生息する環境におけるEECは、測定結果が得られておらず、河川への排出がないことから、 $0 \mu\text{g}/\text{L}$ とした (6.1.1 b、6.1.2 b 参照)。

³⁾ 乾性沈着速度及びバックグラウンド濃度に関する情報が得られなかったので0とした。

6.3 ヒトへの暴露シナリオ

6.3.1 環境経由の暴露

2-イミダゾリジンチオンの環境経由のヒトへの暴露経路は、呼吸による吸入暴露と飲料水及び食物からの経口暴露が主として考えられる。

6.3.2 消費者製品経由の暴露

用途情報から、2-イミダゾリジンチオンの消費者製品からの暴露の可能性はある (4.2 参照)。しかし、2-イミダゾリジンチオンの含有率や使用量等に関する定量的な情報が得られていないため、本評価書では考慮しない。

6.4 ヒトの推定摂取量

本評価書において各経路からの摂取量を推定する際、成人の大気吸入量を $20 \text{ m}^3/\text{人/日}$ 、飲料水摂水量を $2 \text{ L}/\text{人/日}$ 、魚類の摂食量を $120 \text{ g}/\text{人/日}$ とした。

推定摂取量の算出は、以下の仮定に従って求めた。

大気からの摂取量推定に用いる大気中濃度は測定結果の採用候補が得られていないため、大気中濃度の推定結果から最大値 $3.0 \times 10^{-3} \mu \text{ g}/\text{m}^3$ を採用した (6.1.1 a、6.1.2 a 参照)。

飲料水からの摂取量推定に用いる飲料水中濃度は、飲料水に関する測定結果が入手できなかったため河川水中濃度で代用する。ここでは河川水中濃度の推定結果から、飲料水中濃度を $0 \mu \text{ g}/\text{L}$ とした (6.1.1 c、6.2 参照)。

魚類からの摂取量推定に用いる魚体内濃度は、魚体内濃度の推定結果から $0 \mu \text{ g}/\text{kg}$ とした (6.1.2 d 参照)。

これらの仮定のもとに推定したヒトでの摂取量は、以下のとおりである。

$$\text{大気からの摂取量} : 3.0 \times 10^{-3} (\mu \text{ g}/\text{m}^3) \times 20 (\text{m}^3/\text{人/日}) = 0.060 (\mu \text{ g}/\text{人/日})$$

$$\text{飲料水からの摂取量} : 0 (\mu \text{ g}/\text{L}) \times 2 (\text{L}/\text{人/日}) = 0 (\mu \text{ g}/\text{人/日})$$

$$\text{魚類からの摂取量} : 0 (\mu \text{ g}/\text{kg}) \times 0.12 (\text{kg}/\text{人/日}) = 0 (\mu \text{ g}/\text{人/日})$$

成人の体重を平均 50 kg と仮定して、体重 1 kg あたりの摂取量を求めると次のようになる。

$$\text{吸入摂取量} : 0.060 (\mu \text{ g}/\text{人/日}) / 50 (\text{kg}/\text{人}) = 1.2 \times 10^{-3} (\mu \text{ g}/\text{kg}/\text{日})$$

$$\text{経口摂取量} : (0 + 0) (\mu \text{ g}/\text{人/日}) / 50 (\text{kg}/\text{人}) = 0 (\mu \text{ g}/\text{kg}/\text{日})$$

$$\text{合計摂取量} : 1.2 \times 10^{-3} (\mu \text{ g}/\text{kg}/\text{日}) + 0 (\mu \text{ g}/\text{kg}/\text{日}) = 1.2 \times 10^{-3} (\mu \text{ g}/\text{kg}/\text{日})$$

7. 環境中の生物への影響

7.1 水生生物に対する影響

7.1.1 微生物に対する毒性

2-イミダゾリジンチオンの微生物に対する毒性試験結果を表 7-1 に示す。

細菌での毒性影響について報告されており、海洋性発光細菌の発光阻害を指標とした 15 分間 EC_{50} は $2,100 \text{ mg}/\text{L}$ 、硝化細菌の硝化作用阻害を指標とした 3 時間 LOEC は $1.0 \text{ mg}/\text{L}$ であった

(Van Leeuwen et al., 1985)。

表 7-1 2-イミダゾリジンチオンの微生物に対する毒性試験結果

生物種	温度 (°C)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
細菌 <i>Photobacterium phosphoreum</i> (海洋性発光細菌)	15	15 分間 EC ₅₀	発光阻害	2,100 (n)	Van Leeuwen et al., 1985
<i>Nitrosomonas/ Nitorobacter</i> (硝化細菌)	ND	3 時間 LOEC	硝化作用阻害	1.0 (n)	

ND: データなし、(n): 設定濃度

7.1.2 藻類に対する毒性

2-イミダゾリジンチオンの藻類に対する毒性試験結果を表 7-2 に示す。

淡水緑藻のセテナストラム及びクロレラを用いた生長阻害試験について報告されている。セテナストラムを用いた試験でバイオマス及び生長速度によって算出した 72 時間 EC₅₀ はそれぞれ 337 mg/L、1,000 mg/L 超、72 時間 NOEC はそれぞれ 62.5 mg/L、125 mg/L であった (通商産業省, 1991)。クロレラを用いた試験でバイオマスによって算出した 96 時間 EC₅₀ は 6,600 mg/L であった (Van Leeuwen et al., 1985)。

海産種についての試験報告は得られていない。

表 7-2 2-イミダゾリジンチオン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 止水	23±2	72 時間 EC ₅₀	生長阻害 バイオマス	337	通商産業省, 1991
			72 時間 NOEC	生長速度 バイオマス 生長速度	>1,000 62.5 125 (a, n)	
<i>Chlorella pyrenoidosa</i> (緑藻、クロレラ)	OECD 201 止水	20±1	96 時間 EC ₅₀	生長阻害 バイオマス	6,600 (n)	Van Leeuwen et al., 1985

(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、(n): 設定濃度

1) 現学名: *Pseudokirchneriella subcapitata*

太字はリスク評価に用いたデータを示す

7.1.3 無脊椎動物に対する毒性

2-イミダゾリジンチオンの無脊椎動物に対する毒性試験結果を表 7-3 に示す。

急性毒性について、甲殻類のオオミジンコの遊泳阻害を指標とした 48 時間 EC₅₀ は 13.3 mg/L、48 時間 LC₅₀ は 26.4 mg/L であった (Van Leeuwen et al., 1985; 通商産業省, 1991)。長期毒性としては、オオミジンコの繁殖試験報告があり、繁殖を指標とした 21 日間 NOEC は 2.50 mg/L であ

った (通商産業省, 1993)。

海産種についての試験報告は得られていない。

表 7-3 2-イミダゾリジンチオン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 (mg CaCO 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、 材シッコ)	生後 24 時間 以内	OECD 202 半止水	20±1	100-120	7.9- 8.3	48 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	13.3 (a, n)	通商産業 省, 1991
		OECD 202 半止水	20±1	100-120	8.2- 8.5	21 日間 NOEC 繁殖	2.50 (a, n)	通商産業 省, 1993
		OECD 202 半止水	ND	ND	ND	48 時間 LC ₅₀	26.4 (n)	Van Leeuwen et al., 1985
		半止水	20	225	8.1	21 日間 LC ₅₀ 21 日間 LOEC 成長	18 10 (n)	Van Leeuwen et al., 1988

ND: データなし, (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

(n): 設定濃度

太字はリスク評価に用いたデータを示す

7.1.4 魚類に対する毒性

2-イミダゾリジンチオンの魚類に対する毒性試験結果を表 7-4 に示す。

急性毒性としては、淡水魚ではメダカ及びグッピーに対する試験報告がある。96 時間 LC₅₀の確定値はグッピーに対する 7,500 mg/L であった (Van Leeuwen et al., 1985)。長期毒性については、ニジマスの初期生活段階毒性試験で、胚期の致死及びふ化仔魚の発達異常を指標とした EC₅₀ は 1,000 mg/L、成長を指標とした 60 日間 LOEC は 100 mg/L であった (Van Leeuwen et al., 1986)。

海水魚についての試験報告は得られていない。

表 7-4 2-イミダゾリジンチオン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 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
急性毒性 淡水								
<i>Oryzias latipes</i> (メダカ)	2±1 cm	OECD 203 半止水	24±1	100-120	7.6- 7.9	96 時間 LC ₅₀	>1,000 (a, n)	通商産業 省, 1991
<i>Poecilia reticulata</i> (グッピー)	ND	半止水	ND	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	7,500 (n)	Van Leeuwen et al., 1985

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	受精後 3時間 以内の卵	半止水	10	50	7.7	60日間 LC ₅₀ 60日間 EC ₅₀ 胚期致死及びふ 化仔魚発達異常 60日間 LOEC 成長	1,800 1,000 100 (n)	Van Leeuwen et al., 1986

ND: データなし、(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

(n): 設定濃度

太字はリスク評価に用いたデータを示す

7.1.5 その他の水生生物に対する毒性

調査した範囲内では、2-イミダゾリジンチオンのその他の水生生物（両生類等）に関する試験報告は得られていない。

7.2 陸生生物に対する影響

7.2.1 微生物に対する毒性

調査した範囲内では、2-イミダゾリジンチオンの微生物（土壌中の細菌や菌類）に関する試験報告は得られていない。

7.2.2 植物に対する毒性

調査した範囲内では、2-イミダゾリジンチオンの植物に関する試験報告は得られていない。

7.2.3 動物に対する毒性

調査した範囲内では、2-イミダゾリジンチオンの動物に関する試験報告は得られていない。

7.3 環境中の生物への影響 (まとめ)

2-イミダゾリジンチオンの環境中の生物に対する毒性影響については、致死、遊泳阻害、生長阻害などを指標に検討が行われている。海産生物や陸生生物に関する試験報告は得られていない。

微生物については、硝化細菌の硝化作用阻害を指標とした3時間 LOECが 1.0 mg/Lであった。

藻類の生長阻害試験については、セレナストラムの72時間 EC₅₀は 1,000 mg/L超（生長速度）であり、この値はGHS急性毒性有害性区分に該当しない。また、NOECは同じ試験での125 mg/L（生長速度）であった。

無脊椎動物に対する急性毒性として、甲殻類のオオミジンコの48時間 EC₅₀（遊泳阻害）が13.3 mg/Lであり、この値はGHS急性毒性有害性区分IIIに相当し、有害性を示す。

長期毒性については、オオミジンコの繁殖を指標とした21日間 NOECが 2.50 mg/Lであった。

魚類に対する急性毒性は、メダカ、グッピーに対する96時間 LC₅₀がいずれも1,000 mg/L超であり、GHS急性毒性有害性区分に該当しない。

長期毒性については、ニジマスの初期生活段階毒性試験での成長を指標とした60日間 LOEC

が 100 mg/L であった。

以上から、2-イミダゾリジンチオンの水生生物に対する急性毒性は、甲殻類に対して GHS 急性毒性有害性区分 III に相当し、有害性を示す。長期毒性についての NOEC 等は、藻類では 125 mg/L、甲殻類では 2.50 mg/L、魚類では 100 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、甲殻類であるオオミジンコの繁殖を指標とした 21 日間 NOEC の 2.50 mg/L である。

8. ヒト健康への影響

8.1 生体内運命

調査した範囲内では、2-イミダゾリジンチオンのヒトにおける生体内運命に関する試験報告は得られていない。

a. 吸収・分布

ラットに¹⁴C-2-イミダゾリジンチオン100 mg/kgを単回経口投与すると、5分後には血中で放射能が検出された (Kato et al., 1976; Rose et al., 1980)。

モルモットに¹⁴C-2-イミダゾリジンチオン2.66 μ Ci/mgを単回経口投与すると、遅くとも1時間後には甲状腺、血液、脳、肺、肝臓、腎臓など種々の器官や組織に放射能が検出され、半減期は甲状腺で41.8時間、肝臓で13時間、腎臓や血液で7.5時間であり、甲状腺は他の器官に比べ長かった (Teshima et al., 1981)。

モルモットに¹⁴C-2-イミダゾリジンチオン6.2 μ Ci/mgを経皮投与した試験で、投与24時間後の吸収率は、有傷皮膚で全放射能の42%、無傷皮膚で14%と、無傷皮膚からの吸収は遅かった (Teshima et al., 1981)。

ラットに¹⁴C-2-イミダゾリジンチオン2、200 μ g/匹/日を14日間反復投与した試験で、甲状腺中の2-イミダゾリジンチオンまたはその代謝物の濃度は用量依存的に増加した (Lyman and Lacoste, 1974) が、ラットに¹⁴C-2-イミダゾリジンチオン0、0.1、1、10、50、100 ppmを7日間混餌投与した試験では、甲状腺中の2-イミダゾリジンチオンまたはその代謝物の濃度は、明瞭な増加を示さなかった。また、投与終了後17日目では甲状腺中の放射能が80~94%に減少した (Lyman and Lacoste, 1974)。

雌のアカゲザル及びSDラットに¹⁴C-2-イミダゾリジンチオン40 mg/kgを単回強制経口投与し、48時間後の放射能を計測した試験で、アカゲザルでは全放射能の21~28%が組織に分布したが、ラットでは1%未満であった。アカゲザル及びSDラットの両種ともに放射能は皮膚と筋肉組織に最も多く分布した (Allen et al., 1978)。

Swissマウス及びWistarラットの妊娠15日目に、2-イミダゾリジンチオン240 mg/kgを単回強制経口投与した試験で、投与3時間後における母動物及び胎児の組織中の濃度は、マウス、ラットともほぼ同程度であったが、その後、マウスはラットに比べて低濃度になった。2-イミダゾリジンチオンの母動物血液中の半減期は、マウスで5.5時間、ラットで9.4時間であった (Ruddick et al., 1977)。

b. 代謝

2-イミダゾリジンチオンは、主に肝臓で代謝され、エチレン尿素と他の代謝物を生成するが、代謝される量は少なかった。代謝経路はマウスとラットで異なり、マウスではフラビン依存性モノオキシゲナーゼ系を經由して代謝され、ラットより多く代謝された (Ruddick et al., 1977)。

マウスでは、2-イミダゾリジンチオンはS原子の酸化を伴って分解され、主に2-イミダゾリン-2-イルサルフェネートを生じた (Savolainen and Pyysalo, 1979)。

ラットにおける2-イミダゾリジンチオン代謝の第1段階として、イミダゾリン環の切断及び第4位または第5位炭素原子の脱炭酸が起こった (Kato et al., 1976)。

2-イミダゾリジンチオンの代謝物であるエチレン尿素、または2-イミダゾリジオンが4-イミダゾリン-2-オンとなる脱水素反応は、2-イミダゾリジンチオンの主な代謝物が酸化的脱硫を受けることを示唆した (Lawrence and Marshall, 1979)。

雄ラットに2-イミダゾリジンチオン4 mg/kgを単回経口投与した試験で、投与後24時間でみられた尿中代謝物は、イミダゾリン、エチレン尿素及び4-イミダゾリン-2-オンであった。また、雌ネコに静脈内投与した場合は、尿中代謝物はエチレン尿素及びS-メチル2-イミダゾリジンチオンであった (Iverson et al., 1980)。

ウシではエチレン尿素、エチレンジアミン、オキザロ酸、グリシン及び尿素が尿中に代謝物として検出された (Lyman, 1971)。

2-イミダゾリジンチオンまたは代謝物の生体内半減期は、サルで28時間、ラットで9～10時間、マウスで5時間であった (Rose et al., 1980)。

c. 排泄

雌のアカゲザル及びSDラットに¹⁴C-2-イミダゾリジンチオン40 mg/kgをそれぞれ単回強制経口投与した試験で、アカゲザルでは投与後48時間以内に全放射能の47～64%、ラットでは82%が尿中に排泄された。糞への排泄はともに1.5%未満であった (Allen et al., 1978)。

ラットに¹⁴C-2-イミダゾリジンチオン100 mg/kgを単回経口投与した試験で、投与後48時間以内に82～99%が尿中に、3%が糞中に排泄された (Kato et al., 1976; Rose et al., 1980)。

2-イミダゾリジンチオンをマウス及びラットに経口投与、あるいはモルモットに経皮投与した試験で、大部分は未変化のまま尿中へ排泄された (Iverson et al., 1977; Jordan and Neal, 1979; Ruddick et al., 1977; Teshima et al., 1981)。

ウシに¹⁴C-2-イミダゾリジンチオン1 mg/kgを含む飼料を与えた試験で、少量の未変化体が尿とミルク中にみられた (Lyman, 1971)。

以上、2-イミダゾリジンチオンは経口摂取により速やかに胃及び腸から吸収され、甲状腺、血液、脳、肺、肝臓、腎臓など体内の種々の組織、器官に分布する。甲状腺での半減期は他の臓器に比べかなり長い。モルモットで、有傷皮膚からの吸収は速いが、無傷皮膚からの吸収は遅いと報告がある。また、2-イミダゾリジンチオンの代謝には種差があるが、主に肝臓で代謝され、エチレン尿素と他の代謝物になる。しかし、代謝される量は少なく、未変化体として、主に尿中に排泄される。

8.2 疫学調査及び事例

2-イミダゾリジンチオンの疫学調査及び事例を表 8-1 に示す。

a. 急性影響

2-イミダゾリジンチオンがヒトの皮膚と眼に対して刺激性を有する (U.S. NTP, 発行年不明) との報告があるが、詳細は不明である。

b. 慢性影響

スウェーデンで、2-イミダゾリジンチオンを扱うゴム製造工場に13年間作業していた53歳の女性労働者でアレルギー性の接触皮膚炎が報告されており、パッチテストの結果、原料成分のニッケル、コバルトとともに、2-イミダゾリジンチオンの0.01%溶液に対しても陽性反応がみられた (Bruze and Fregert, 1983)。

英国で、2-イミダゾリジンチオン製造工場の製造工程に従事する男性労働者8人 (26～62歳、平均勤続年数10年間) と混合工程に従事する労働者5人 (28～56歳、平均勤続年数3年間) について、3年間にわたって甲状腺機能検査を実施した。なお、製造工程作業環境中及び混合工程作業環境中の2-イミダゾリジンチオン濃度は、製造工程作業環境で $330 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、混合工程作業環境で $120\sim 160 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。1984年の調査では、混合工程従事者で T_4 濃度の有意な減少がみられたが、製造工程従事者では影響は認められなかった。なお、労働者の血液中の甲状腺刺激ホルモン及びサイロイド結合グロブリン濃度については、暴露されていない労働者群との間に有意な差は認められなかった (Smith, 1984)。著者らは、作業環境中の2-イミダゾリジンチオンの濃度では、甲状腺機能に対する重度の影響を示す証拠はなく、また、臨床影響もなかったとしている。

英国のバーミンガム市において、2-イミダゾリジンチオンを扱うゴム製造工場で、1963年から1971年までにゴム切断などに従事した女性労働者699人とその子供について調査した結果、同市内の子供と比較して催奇形性の発生に有意差はみられなかった (Smith, 1976)。

英国のバーミンガム市において、2-イミダゾリジンチオンを扱うゴム製造工場に1957年から1971年まで勤務していた労働者1,929人を対象にした甲状腺がんの発生を調査した結果、同市内に住む住民に甲状腺がんが49例みられたが、対象労働者ではみられなかった (Smith, 1976)。

以上、2-イミダゾリジンチオンは、急性影響として、ヒトの皮膚と眼に対して刺激性を有するとの報告があるが、詳細は不明である。慢性影響では、女性労働者のアレルギー性の接触皮膚炎に対してのパッチテストで陽性反応を示している。2-イミダゾリジンチオン製造工場の混合工程に従事する労働者で、 T_4 濃度の有意な減少が認められたが、甲状腺機能に対する影響はみられなかった。また、工場労働者に対する催奇形性や甲状腺に対する発がん性についての調査もあるが、いずれも2-イミダゾリジンチオンによる影響は認められていない。

表 8-1 2-イミダゾリジンチオン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
スウェーデン ゴム製造工場働く女性労働者 53 歳	13 年間従事	パッチテストで、ニッケル、コバルトとともに 2-イミダゾリジンチオン 0.01% 溶液で陽性反応がみられた	Bruze & Fregert, 1983
英国 2-イミダゾリジンチオン製造工場の製造工程に従事する男性労働者 8 人 (26-62 歳、平均勤続年数 10 年間) と混合工程に従事する労働者 5 人 (28-56 歳、平均勤続年数 3 年間)	製造工程作業環境 : 330 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、 混合工程作業環境 : 120-160 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、 バックグラウンド濃度 : 10-240 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	混合工程従事者で T_4 濃度の有意な減少がみられた。 製造工程従事者では影響はみられなかった。 血液中の甲状腺刺激ホルモン及びサイロイド結合グロブリン濃度は、暴露労働者と非暴露労働者群との間で有意差はみられなかった。	Smith, 1984
英国・バーミンガム市 ゴム製造工場に勤務していた女性労働者 699 人(そのうち 255 人が子供 420 人を出産した)	1963-1971 年の間従事	子供の催奇形性の発生に有意な差はみられなかった	Smith, 1976
英国・バーミンガム市 ゴム製造工場に勤務していた労働者 1,929 人	1957-1971 年の間勤務	対象労働者では甲状腺がんがみられなかった	Smith, 1976

8.3 実験動物に対する毒性

8.3.1 急性毒性

2-イミダゾリジンチオンの実験動物に対する急性毒性試験結果を表 8-2 に示す (Graham and Hansen, 1972; Teramoto et al., 1978a)。

経口経路の LD_{50} はマウスで 3,000 mg/kg、ラットで 545~1,832 mg/kg、ハムスターで 3,000 mg/kg 超であった。腹腔内投与での LD_{50} はマウスで 200 mg/kg であった。調査した範囲内では、実験動物に対する吸入及び経皮経路での急性毒性に関する試験報告は得られていない。

雌雄の Wistar ラットに 2-イミダゾリジンチオンを単回経口投与した試験で、肝臓の相対重量増加と脂肪蓄積がみられた (Ugazio et al., 1985) との報告があるが、その他の毒性所見については不明である。

表 8-2 2-イミダゾリジンチオンの急性毒性試験結果

	マウス	ラット	ハムスター
経口 LD_{50} (mg/kg)	3,000	545-1,832	>3,000
吸入 LC_{50} (mg/m ³)	ND	ND	ND
経皮 LD_{50} (mg/kg)	ND	ND	ND

	マウス	ラット	ハムスター
腹腔内 LD ₅₀ (mg/kg)	200	ND	ND

ND: データなし

8.3.2 刺激性及び腐食性

2-イミダゾリジンチオンの実験動物に対する刺激性及び腐食性試験結果を表 8-3 に示す。調査した範囲内では、実験動物に対する皮膚刺激性に関する試験報告は得られていない。ウサギの眼に500 mgを24時間適用した試験で軽度の刺激性がみられた (Marhold, 1972)。

以上から、2-イミダゾリジンチオンは、眼で軽度の刺激性がみられている。なお、皮膚刺激性については、調査した範囲内では、実験動物に関する試験報告は得られていない。

表 8-3 2-イミダゾリジンチオンの刺激性及び腐食性試験結果

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
ウサギ	眼 一次 刺激性	24 時間	500 mg	軽度の眼刺激性	Marhold, 1972

8.3.3 感作性

調査した範囲内では、2-イミダゾリジンチオンの感作性に関する試験報告は得られていない。

8.3.4 反復投与毒性

2-イミダゾリジンチオンの実験動物に対する反復投与毒性試験結果を表 8-4 に示す。

a. 経口投与

雌雄のマウスに2-イミダゾリジンチオン0、1、10、100、1,000 ppm (0、0.15、1.5、15、150 mg/kg/日相当：本評価書換算) を含む飼料を90日間与えた試験で、雌雄の100 ppm以上の群で甲状腺の過形成の発生率増加、雌で肝臓重量の増加がみられた (Rohm and Haas, 1985)。

雌雄のB6C3F₁マウスに2-イミダゾリジンチオン0、125、250、500、750、1,000、2,000 ppm (0、18.75、37.5、75、112.5、150、300 mg/kg/日相当：本評価書換算) を含む飼料を13週間与えた試験で、雌雄の500 ppm以上の群で、甲状腺濾胞上皮細胞のび漫性過形成、及び肝臓の小葉中心性肝細胞肥大がみられた (Chhabra et al., 1992; U.S. NTP, 1992)。

雌雄のB6C3F₁マウスに2-イミダゾリジンチオン0、330、1,000 ppm (0、49.5、150 mg/kg/日相当：本評価書換算) を含む飼料を与える2年間反復投与試験が行われた。この試験での投与から9か月目の中間評価では、雌雄の330 ppm以上の群で、肝臓の絶対及び相対重量増加、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大、雌雄の1,000 ppm群でT₃濃度増加、雄の1,000 ppm群で甲状腺濾胞上皮細胞空胞化、TSH濃度増加がみられた。また、2年間の投与では、雌雄の300 ppm以上の群で、TSH濃度増加、雌の300 ppm以上の群で、甲状腺濾胞上皮細胞空胞化、雄の1,000 ppm以上の群で、T₃濃度低下、甲状腺濾胞上皮細胞空胞化、下垂体前葉の過形成がみられた (Chhabra et al., 1992;

U.S. NTP, 1992)。

雄のWistarラットに2-イミダゾリジンチオン0、5、50、500 ppb (0、0.25、2.5、25 μ g/kg/日相当：本評価書換算) を含む飼料を5日間与え、血中のT₃、T₄、フリーのT₄ (FT₄)、及びTSH濃度を測定した試験で、いずれのパラメータにも用量に依存した変化は認められなかった (Nebbia and Fink-Gremmels, 1996)。なお、本試験は、EU諸国の農薬残留基準より低い用量で甲状腺機能に影響が出るかを調べるため、極めて低い濃度で試験を実施した。

雄のWistarラットに2-イミダゾリジンチオン0、100、200、300 mg/L (0、10.6、17.6、23.4 mg/kg/日：著者ら換算) を含む水を28日間投与し、血中のT₃、T₄、TSH濃度の測定と甲状腺の病理学的観察を行った試験で、100 mg/L以上の群で用量依存的なT₃、T₄濃度の減少とTSH濃度の増加がみられた。病理学的観察では、光学顕微鏡下で異常は認められなかったが、電子顕微鏡下で粗面小胞体の膨化、濾胞上皮細胞の空胞化の増加がみられた (Kurtio et al., 1986) との報告があるが、どの用量から観察されたかは記載がない。

雌雄のWistarラットに2-イミダゾリジンチオン0、150、300、600 ppm (0、7.5、15、30 mg/kg/日相当：本評価書換算) を含む飼料を5週間与えた試験で、雄の600 ppm群で体重の増加抑制、及び痛覚刺激に対する反応性の低下がみられた (Ugazio et al., 1985)。

雌雄のSDラットに2-イミダゾリジンチオン0、75、100、150 ppm (0、3.75、5、7.5 mg/kg/日相当：本評価書換算) を含む飼料を7週間与えた試験で、雌雄の75 ppm以上の群で、体重の増加抑制、甲状腺の絶対・相対重量増加、雄で摂餌量の減少、雌雄の150 ppm群でT₄濃度、及び甲状腺濾胞中のコロイドの減少がみられた (Arnold et al., 1983)。

雌雄のSDラットに2-イミダゾリジンチオン0、1、5、25、125、625 ppm (0、0.05、0.25、1.25、6.25、31.25 mg/kg/日相当：本評価書換算) を含む飼料を30、60日間または90日間与えた試験で、25 ppm以上の群で甲状腺の過形成、125 ppm以上の群で甲状腺の重量増加、625 ppm群で血清T₃、T₄濃度の減少、TSH濃度の増加、及び甲状腺へのヨウ素取り込み量の減少がみられた (Freudenthal et al., 1977)。

雌雄のSDラットに2-イミダゾリジンチオン0、75、100 ppm (0、3.75、5 mg/kg/日：本評価書換算) を含む飼料を45日間または90日間与えた試験で、45日間及び90日間ともに75 ppm以上の群で血清T₄濃度の減少、血清T₃及びTSH濃度の増加、100 ppm群で甲状腺の相対重量増加、甲状腺へのT₃取り込み量の減少がみられた (O'Neil and Marshall, 1984)。

雌雄のF344ラットに2-イミダゾリジンチオン0、60、125、250、500、750 ppm (0、3.00、6.25、12.5、25、37.5 mg/kg/日相当：本評価書換算) を含む飼料を13週間与えた試験で、雌雄の60 ppm以上の群で甲状腺の濾胞上皮細胞の巣状及びび慢性過形成、雄の250 ppm以上の群及び雌の500 ppm以上の群で下垂体の細胞の空胞化及び甲状腺腫、雌雄の750 ppm群で肝臓の小葉中心性肝細胞肥大がみられた (Chhabra et al., 1992; U.S. NTP, 1992)。

雄のOsborne-Mendelラットに2-イミダゾリジンチオン0、50、100、500、750 ppm (0、2.5、5、25、37.5 mg/kg/日相当：本評価書換算) を含む飼料を30、60、90日間または120日間与えた試験で、50 ppm以上の群で甲状腺の絶対・相対重量の増加、100 ppm以上の群で体重減少、ヨウ素の取り込み量の減少がみられ、500 ppm以上の群で中等度から重度の甲状腺の過形成がみられた (Graham and Hansen, 1972)。

雄のSDラットに2-イミダゾリジンチオン0、1、5、50、500 ppm (0、0.05、0.25、2.5、25 mg/kg/

日相当：本評価書換算)を含む水を1、2、5日間、1、2週間、1、2、4か月または8か月間与えた試験で、4か月後に500 ppm群で肝細胞の粗面小胞体の減少に伴う滑面小胞体の増加、滑面小胞体周囲へのマイクロボディとミトコンドリアの集簇がみられた (Moller et al., 1986)。

雌雄のSDラットに2-イミダゾリジンチオン0、5、25、125、250、500 ppm (0、0.25、1.25、6.25、12.5、25 mg/kg/日相当：本評価書換算)を含む飼料を2、6か月間または12か月間与えた試験で、いずれの投与期間においても、雌雄の125 ppm以上の群で体重増加抑制、甲状腺の相対重量増加がみられ、12か月間投与では雄の250 ppm以上の群で甲状腺がん、雌の500 ppm群で甲状腺がん、雄で甲状腺へのヨウ素取り込み量の減少がみられた (Graham et al., 1973)。

雌雄のSDラットに2-イミダゾリジンチオン0、5、25、125、250、500 ppm (0、0.25、1.25、6.25、12.5、25 mg/kg/日相当：本評価書換算)を含む飼料を24か月間与えた試験で、5 ppm以上の群で甲状腺の過形成 (分葉化、濾胞サイズの拡大、濾胞上皮の肥厚、甲状腺腫大などを含む)、250 ppm以上の群で甲状腺のがん/腺がんの発生率の有意な増加、雌雄の500 ppm群で体重の増加抑制、甲状腺の相対重量増加、甲状腺へのヨウ素取り込み量の減少がみられた (Graham et al., 1975) ことから、本評価書ではLOAELは5 ppm (0.25 mg/kg/日相当) と判断する。

雌雄のF344ラットに2-イミダゾリジンチオン0、83、250 ppm (0、8.3、25mg/kg/日相当：本評価書換算)を含む飼料を2年間与えた試験で、雌雄の83 ppm以上の群で甲状腺の濾胞上皮細胞の過形成の発生率の増加及び、T₄濃度の減少がみられた (Chhabra et al., 1992; U.S. NTP, 1992)。

b. 吸入暴露

雄のSwissマウスに2-イミダゾリジンチオン0、10 mg/m³を6時間/日、5日/週、2週間吸入暴露した試験で、10 mg/m³群で一般状態や甲状腺を含む器官の組織学的検査において影響は認められなかった (E.I. Dupont, 1991)。

雄のSDラットに2-イミダゾリジンチオン0、10 mg/m³を6時間/日、5日/週、2週間吸入暴露した試験で、10 mg/m³暴露群で一過性の体重増加抑制、回復性を有するT₄濃度の減少がみられたが、一般状態や甲状腺を含む器官の組織学的検査において影響は認められなかった (E.I. Dupont, 1991)。

c. 毒性の機序

チオ尿素と化学構造が類似する2-イミダゾリジンチオンも抗甲状腺作用を有するが、2-イミダゾリジンチオンは*in vitro*で甲状腺ホルモンのトリヨードサイロニン (T₃)、サイロキシシン (T₄)産生のためのチロジンのヨウ素化とヨードチロシル残基との結合に参与するヨウ化物ペルオキシダーゼの作用を阻害する (Graham and Hansen, 1972)。

Roseらは、2-イミダゾリジンチオンは、ヨウ化物ペルオキシダーゼを阻害することにより、甲状腺ホルモンの産生を阻害して血中の甲状腺ホルモン濃度を低下させ、それにより下垂体へのネガティブ・フィードバック作用とそれに続く甲状腺刺激ホルモン (TSH) 濃度の増加が惹起されると考察している (Rose et al., 1980)。また、O'Neil及びMarshallは、この増加したTSHにより、甲状腺が持続的に過剰刺激され、病理学的変化として、び漫性の小濾胞性過形成、次いでび漫性の結節状過形成、更に乳頭状またはのう胞状の変化を伴ったび漫性の結節状過形成が惹起され、腫瘍形成が助長されるとしている (O'Neil and Marshall, 1984)。

d. その他

BDF₁ マウスに 2-イミダゾリジンチオン 0、30、115、460 mg/kg を単回腹腔内投与し、1 日後にヒツジ赤血球を腹腔内投与し、4 日後に脾臓リンパ球のプラーク形成細胞数 (PFC) を計算した一次免疫応答試験で、用量依存的に PFC 数が減少した。また、BDF₁ マウスに 0、460 mg/kg/日を 5 日間腹腔内投与し、その間ヒツジ赤血球を 2 回腹腔内投与し、4 日後に脾臓リンパ球の PFC を計算した二次免疫応答試験で、460 mg/kg/日群で PFC 数が減少した。さらに、同マウスに 460 mg/kg を投与してヘルパー T 細胞及びサプレッサー T 細胞の活性を調べた試験で、両 T 細胞の活性が抑制された (手島ら, 1982)。著者らは、2-イミダゾリジンチオンが IgM 及び IgG 産生に抑制的に作用するとしている。

2-イミダゾリジンチオンの主な標的器官は甲状腺であり、マウスやラットで甲状腺濾胞上皮細胞のび慢性過形成、血清 T₄ 濃度の減少、TSH 濃度の増加などがみられた。経口経路では、SD ラットに 2-イミダゾリジンチオンを 24 か月間混餌投与した試験で、5 ppm 以上で甲状腺の過形成がみられたことから、NOAEL は得られず、本評価書では、LOAEL を 5 ppm (0.25 mg/kg/日相当) と判断する。なお、吸入経路については、投与期間が短く、また、1 用量のみの報告しかないので、NOAEL や LOAEL は設定できない。マウスを用いた免疫応答試験で、PFC 数の減少やヘルパー T 細胞及びサプレッサー T 細胞の活性の低下がみられていることから、免疫系への抑制作用があるとする報告がある。

表 8-4 2-イミダゾリジンチオン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
マウス 雌雄	経口投与 (混餌)	90 日間	0、1、10、100、1,000 ppm (0、0.15、1.5、15、150 mg/kg/日相当：本評価書換算)	100 ppm 以上： 雌雄：甲状腺の過形成の発生率増加 雌：肝臓重量増加	Rohm & Haas, 1985
マウス B6C3F ₁ 雌雄 8-9 週齢 10 匹/群	経口投与 (混餌)	13 週間	0、125、250、500、750、1,000、2,000 ppm (0、18.75、37.5、75、112.5、150、300 mg/kg/日相当：本評価書換算)	500 ppm 以上： 雌雄：甲状腺濾胞上皮細胞のび慢性過形成、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大	Chhabra et al., 1992; U.S. NTP, 1992
マウス B6C3F ₁ 雌雄 8 週齢 10 匹/群	経口投与 (混餌)	9 か月間 (2 年間試験の中間評価)	0、330、1,000 ppm (0、49.5、150 mg/kg/日相当：本評価書換算)	330 ppm 以上： 雌雄：肝臓の絶対・相対重量増加、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大 1,000 ppm 雌雄：T ₃ 濃度増加 雄：甲状腺濾胞上皮細胞空胞化、	Chhabra et al., 1992; U.S. NTP, 1992

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
				TSH 濃度増加	
マウス B6C3F ₁ 雌雄 8 週齢 50 匹/群	経口投与 (混餌)	2 年間	0、330、1,000 ppm (0、49.5、150 mg/kg/日相当：本 評価書換算)	330 ppm 以上： 雌雄：TSH 濃度増加 雌：甲状腺濾胞上皮細胞空胞化 1,000 ppm 雄：T ₃ 濃度低下、甲状腺濾胞上皮 細胞空胞化、下垂体前葉の過形成	Chhabra et al., 1992; U.S. NTP, 1992
ラット Wistar 雄 10 匹/群	経口投与 (混餌)	5 日間	0、5、50、500 ppb (0、0.25、2.5、25 μg/kg/日相当：本 評価書換算)	T ₃ 、T ₄ 、FT ₄ 、TSH に変化なし	Nebbia & Fink-Gremme ls, 1996
ラット Wistar 雄	経口投与 (飲水)	28 日間	0、100、200、300 mg/L (0、10.6、17.6、23.4 mg/kg/日：著者ら 換算)	100 mg/L 以上：用量依存的な T ₃ 、T ₄ 濃度減少、TSH 濃度増加 電顕下での粗面小胞体の膨化、濾胞上 皮細胞の空胞化の増加 (ただし、どの 用量からかは不明)	Kurttio et al., 1986
ラット Wistar 雌雄	経口投与 (混餌)	5 週間	0、150、300、600 ppm (0、7.5、15、30 mg/kg/日相当： 本評価書換算)	600 ppm： 雄：体重の増加抑制、痛覚刺激に対 する反応性の低下	Ugazio et al., 1985
ラット SD 雌雄 10 匹/群	経口投与 (混餌)	7 週間	0、75、100、150 ppm (0、3.75、5、7.5 mg/kg/日相当：本 評価書換算) すべての投与群で 体重、摂餌量、一 般状態観察、脳及 び甲状腺重量の測 定、剖検、甲状腺 の組織学的検査、 更に 150 ppm で T ₃ 、T ₄ を測定した 試験	75 ppm 以上： 雌雄：体重増加抑制、甲状腺の絶 対・相対重量増加 雄：摂餌量減少 150 ppm： 雌雄：T ₄ 濃度、甲状腺濾胞液中の コロイド減少	Arnold et al., 1983
ラット SD 雌雄 投与 群： 20 匹/群 媒体対 照群： 24 匹/群	経口投与 (混餌)	30、60 日 間または 90 日間	0、1、5、25、125、 625 ppm (0、0.05、0.25、 1.25、6.25、31.25 mg/kg/日相当：本 評価書換算)	25 ppm以上：甲状腺の過形成 125 ppm以上：甲状腺の重量増加 625 ppm：血清 T ₃ 、T ₄ 濃度減少、TSH 濃度増加、甲状腺へのヨウ素の取り込 み量減少	Freudenthal et al., 1977

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	経口投与 (混餌)	45日間ま たは 90 日間	0、75、100 ppm (0、3.75、5 mg/kg/ 日：本評価書換算) 甲状腺重量、血清 T ₃ 、T ₄ 及びTSH濃 度、甲状腺へのT ₃ 及び ¹³¹ I取り込み を測定した試験	75 ppm以上：血清T ₄ 濃度減少、血清 T ₃ 、TSH濃度増加 100 ppm：甲状腺の相対重量増加、甲 状腺へのT ₃ 取り込み量減少	O'Neil & Marshall, 1984
ラット F344 雌雄 8-9 週齢 10 匹/群	経口投与 (混餌)	13 週間	0、60、125、250、 500、750 ppm (0、3.00、6.25、 12.5、25、37.5 mg/kg/日相当：本 評価書換算)	60 ppm以上： 雌雄：甲状腺の濾胞上皮細胞の巢 状/び慢性過形成 250 ppm以上： 雄：下垂体の細胞空胞化、甲状腺 腫 500 ppm以上： 雌：下垂体の細胞空胞化、甲状腺腫 750ppm： 雌雄：肝臓の小葉中心性肝細胞肥大	Chhabra et al., 1992; U.S. NTP, 1992
ラット Osborne- Mendel 雄 20 匹/群	経口投与 (混餌)	30、60、 90日間ま たは 120 日間	0、50、100、500、 750 ppm (0、2.5、5、25、 37.5 mg/kg/日相 当：本評価書換算) 体重、甲状腺の重 量と組織学的観察 とヨウ素の甲状腺 への取り込みを調 べた試験	50 ppm以上：甲状腺の絶対・相対重 量増加 100 ppm以上：体重減少、ヨウ素取り 込み量減少 500 ppm以上：中等度ないし重度の甲 状腺の過形成	Graham & Hansen, 1972
ラット SD 雄 30 匹/群	経口投与 (飲水)	1、2、5 日間、1、 2週間、1、 2、4 か月 間または 8 か月間	0、1、5、50、500 ppm (0、0.05、0.25、2.5、 25 mg/kg/日相 当：本評価書換算)	500 ppm：4 か月後に肝細胞の粗面小 胞体の減少に伴う滑面小胞体の増加、 滑面小胞体周囲へのミクロボディー/ ミトコンドリアの集簇	Moller et al., 1986
ラット SD 雌雄 68 匹/群	経口投与 (混餌)	2、6 か月 間または 12 か月間	0、5、25、125、250、 500 ppm (0、0.25、1.25、 6.25、12.5、25 mg/kg/日相当：本 評価書換算)	2 か月間投与： 125 ppm 以上： 雌雄：体重増加抑制、甲状腺の相対 重量増加 6 か月間投与： 125 ppm 以上： 雌雄：体重増加抑制、甲状腺の相対 重量増加 12 か月間投与： 125 ppm 以上： 雌雄：体重増加抑制、甲状腺の相対 重量増加 250 ppm 以上： 雄：甲状腺がん	Graham et al., 1973

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
				500 ppm : 雄:甲状腺へのヨウ素取り込み量減少 雌:甲状腺がん	
ラット SD 雌雄 68匹/群	経口投与 (混餌)	24か月間	0、5、25、125、250、 500 ppm (0、0.25、1.25、 6.25、12.5、25 mg/kg/日相当:本 評価書換算)	5 ppm 以上:甲状腺の過形成(分葉 化、濾胞サイズの拡大、濾胞上皮の肥 厚、甲状腺腫大などを含む) 250 ppm 以上:甲状腺のがん/腺がん の発生率の有意な増加 500 ppm : 雌雄:体重増加抑制、甲状腺の相対 重量増加、甲状腺へのヨウ素取り 込み量減少 LOAEL : 5 ppm (0.25 mg/kg/日相 当)(本評価書の判断)	Graham et al., 1975
ラット F344 雌雄 50匹/群	経口投与 (混餌)	2年間	0、83、250 ppm (0、8.3、25 mg/kg/ 日相当:本評価書 換算)	83 ppm 以上 : 雌雄:甲状腺濾胞上皮細胞の過形成 の発生率増加、T ₄ 濃度減少-	Chhabra et al., 1992; U.S. NTP, 1992
マウス Swiss 雄 20匹/群	吸入暴露 (全身)	2週間 6時間/日 5日/週	0、10 (13±8:実測 値) mg/m ³	10 mg/m ³ :一般状態及び甲状腺を含 む器官の組織学的検査に影響なし	E.I. Dupont, 1991
ラット SD 雄 10匹/群	吸入暴露 (全身)	2週間 6時間/日 5日/週	0、10 (13±8:実測 値) mg/m ³	10 mg/m ³ :一過性の体重増加抑制、 T ₄ 濃度減少(回復性有り) 一般状態及び甲状腺を含む器官の組 織学的検査に影響なし	E.I. Dupont, 1991
マウス BDF ₁	腹腔内投 与	①:単回 ②:5日 間	①:0、30、115、 460 mg/kg を投与 し、1日後にヒツ ジ赤血球を腹腔内 投与した後、4日 後に脾臓リンパ球 のプラーク形成細 胞数(PFC)を計 算した一次免疫応 答試験 ②:0、460 mg/kg/ 日を投与し、その 間ヒツジ赤血球を 2回腹腔内投与し た後、4日後に脾 臓リンパ球のPFC を計算した二次免 疫応答試験	①:用量依存的なPFC数の減少 ②:460 mg/kg/日でPFC数の減少。さ らに、同マウスに460 mg/kgを投与し てヘルパーT細胞とサプレッサーT細 胞の活性を調べた試験で、両T細胞 の活性抑制がみられた。	手島ら, 1982

TSH：甲状腺刺激ホルモン
太字はリスク評価に用いたデータを示す

8.3.5 生殖・発生毒性

2-イミダゾリジンチオンの実験動物に対する生殖・発生毒性試験結果を表8-5に示す。

a. 経口投与

C57Bl/6Nマウスに2-イミダゾリジンチオン0、33、100、330 ppm (0、4.95、15、49.5 mg/kg/日相当：本評価書換算)を含む飼料を、母動物に交配1週間前から妊娠16日目まで与え、妊娠17日目に帝王切開した試験で、母動物及び胎児に影響は認められなかった (Chhabra et al., 1992; U.S. NTP, 1992)。

雌のICRマウスに2-イミダゾリジンチオン0、200、400、800 mg/kg/日を妊娠7日目から15日目まで強制経口投与した試験で、奇形を含む胎児毒性は認められなかった (Teramoto et al., 1978a)。

雌のICRマウスに2-イミダゾリジンチオン0、100、200、300、600 mg/kg/日を妊娠6日目から13日目まで強制経口投与した試験で、300 mg/kg/日以上群で出生児の体重及び産児数の減少がみられた (Hardin et al., 1987)。

雌のICRマウスに2-イミダゾリジンチオン0、100、200 mg/kg/日を妊娠7日目から16日目まで強制経口投与した試験で、100 mg/kg/日以上群で、母動物に肝臓の相対重量増加、胎児に過剰肋骨がみられた (Chernoff et al., 1979)。

雌のSwiss-Websterマウスに2-イミダゾリジンチオン0、1,600、2,000、2,400 mg/kgを妊娠12日目に単回強制経口投与した試験で、母動物では1,600 mg/kg以上の群で嗜眠、衰弱、2,400 mg/kg群で体重の増加抑制、胎児では1,600 mg/kg以上の群で後肢の欠指/合指/多指や口蓋裂がみられた (Khera, 1984)。

雌C57BLマウスに2-イミダゾリジンチオン0、33、100、330、1,000 ppm (0、4.95、15、49.5、150 mg/kg/日相当：本評価書換算)を含む飼料を、母動物には交配1週間前から妊娠期間及び哺育期間まで、児には離乳後9週まで与えた試験で、非投与雄C3Hマウスと交配させた母動物の着床数、生存胎児数、胎児体重、胎盤重量、胎児外表に影響は認められなかった。出生児では、1,000 ppm群で、離乳日(生後28日)の生存率が低下し、最終体重(13週齢)の減少もみられた (Chhabra et al., 1992)。

F344ラットに2-イミダゾリジンチオン0、8、25、83、250 ppm (0、0.4、1.25、4.15、12.5 mg/kg/日相当：本評価書換算)を含む飼料を、母動物に交配1週間前から妊娠17日目まで与え、妊娠18日目に帝王切開した試験で、母動物及び胎児に影響は認められなかった (Chhabra et al., 1992; U.S. NTP, 1992)。

雌のSDラットに2-イミダゾリジンチオン0、60、120、240 mg/kgを妊娠8日目から19日目のいずれかの日に単回強制経口投与した試験で、母動物に毒性影響はみられなかった。胎児では60 mg/kg以上の群で、吸収胚の増加、外脳、髄膜ヘルニア、水頭、短尾または無尾がみられた (Hung et al., 1986)。

雌のSDラットに2-イミダゾリジンチオン0、240 mg/kgを妊娠11日目に単回強制経口投与し、

投与後12、24、36、48時間後に胎児を観察した試験で、投与12時間後に神経管の閉鎖不全、13日目（投与48時間後）に神経組織の過剰発育、神経ヒダの外転、腰仙部神経管開存がみられた (Hung, 1988)。

雌のWistarラットに2-イミダゾリジンチオン0、5、10、20、40 mg/kg/日を妊娠前21～42日から妊娠15日目まで、または妊娠7日目から20日目まで、0、5、10、20、40、80 mg/kg/日を妊娠6日目から15日目まで、それぞれ強制経口投与した試験で、胎児に10 mg/kg/日以上で髄膜ヘルニア、髄膜出血、水頭、内反足、短尾や曲尾、40 mg/kg/日以上で成長抑制がみられた (Khera, 1973) ことから、本評価書では、NOAELを5 mg/kg/日と判断する。

雌のWistarラットに2-イミダゾリジンチオン0、15、30、45 mg/kgを妊娠15日目に単回強制経口投与した試験で、30 mg/kg群で出生児に水頭及び小眼球がみられた。また、30 mg/kg群では生後6週間以内に死亡がみられ、45 mg/kg群では生後4週間以内に全例が死亡した (Khera and Tryphonas, 1977)。

雌のWistar-Imamichiラットに2-イミダゾリジンチオン0、10、20、30、40、50 mg/kg/日を妊娠6日目から15日目まで強制経口投与した試験で、10 mg/kg/日以上で、胎児に側脳室や第四脳室の拡張、30 mg/kg以上の群で低体重、短尾または曲尾、鎖骨の湾曲化、40 mg/kg/日以上で小顎、水頭、髄膜ヘルニア、肋骨や胸骨の癒合、50 mg/kg/日群で欠指や指の癒合及び鎖肛がみられた (Teramoto et al., 1978a)。

雌のWistarラットに2-イミダゾリジンチオン0、1、3、5 mg/kgを妊娠18日目に、0、10、20 mg/kgを妊娠17、18、19日目または20日目に、0、30、50 mg/kgを妊娠18、19日目または20日目に単回強制経口投与した試験で、10 mg/kg以上の群で、出生児に水頭がみられ、生存率が低下した (Lewerenz and Bleyl, 1980)。

雌ラットに2-イミダゾリジンチオン0、25、50、100 mg/kg/日を妊娠9日目から11日目まで強制経口投与した試験で、用量依存的に胎児に脳の発育不全、神経管の開存、体節の数の減少及び変形がみられた (Nakaura et al., 1989)。

雌のSDラットに2-イミダゾリジンチオン0、5、10、20、30、40、80 mg/kg/日を妊娠7日目から21日目まで強制経口投与した試験で、母動物では80 mg/kg/日群で体重の増加抑制、肝臓の相対重量減少、胎児では10 mg/kg/日以上で体重減少、20 mg/kg/日以上で水頭、40 mg/kg/日以上で外脳、80 mg/kg/日群で中枢神経系及び骨格の奇形、口蓋裂などがみられた (Chernoff et al., 1979)。

雌のSDラットに2-イミダゾリジンチオン0、15、25、35 mg/kg/日を妊娠6日目から20日目まで強制経口投与した試験で、母動物では、35 mg/kg/日群で一過性の体重の増加抑制、胎児では、25 mg/kg/日以上で脳室の拡張、35 mg/kg/日群で体重の減少、頭蓋髄膜瘤、頭蓋髄膜出血、後肢の湾曲、短尾や曲尾、尿管の拡張の発生率が有意に増加した。また、胎児の35 mg/kg/日群では発生率に有意差はなかったが、水頭がみられた (Saillenfait et al., 1991)。

2-イミダゾリジンチオンによる催奇形作用が、母動物の甲状腺機能を変化させることで起きるのかを調べるために、甲状腺機能が低下した妊娠ラットと機能が正常な妊娠ラットに、妊娠7～15日間に2-イミダゾリジンチオン40 mg/kg/日を強制経口投与した試験で、甲状腺の機能に関係なく、奇形が高頻度で発生した。著者らは、甲状腺機能の低下が奇形発生には重要でないことが判明した (Lu and Staples, 1978)。

F344 ラットに2-イミダゾリジンチオン0、8、25、83、250 ppm (0、0.4、1.25、4.15、12.5 mg/kg/日相当：本評価書換算)を含む飼料を、母動物には交配1週間前から妊娠期間、哺育期間まで、児には離乳後9週まで与えた試験で、母動物に死亡はみられず、2-イミダゾリジンチオン非投与の雄と交配させた母動物の着床数、生存胎児数、胎児体重、胎盤重量に影響は認められなかった。出生児では、雄の25 ppm以上の群及び雌の83 ppm以上の群で甲状腺濾胞上皮細胞のび漫性過形成、雄の83 ppm以上の群で体重の増加抑制、甲状腺の濾胞細胞腺腫、雌雄の250 ppm群で生後4日目の生存率の低下、雄で下垂体前葉の細胞空胞化がみられた (Chhabra et al., 1992)。

雌のNZWウサギに2-イミダゾリジンチオン0、5、10、20、40、80 mg/kg/日を妊娠7日目から21日目まで強制経口投与した試験で、80 mg/kg/日群で吸収胚の増加と胎児の脳重量減少がみられたが、胎児に骨格奇形はみられなかった (Khera, 1973)。しかし、胎児の外表、内臓奇形の有無については不明である。

雌シリアンハムスターに2-イミダゾリジンチオン0、90、270、810 mg/kg/日を妊娠6日目から13日目まで強制経口投与した試験で、胎児に270 mg/kg/日以上投与群で低体重、短尾または曲尾、肋骨癒合、頸・胸・腰・仙椎骨異常など、810 mg/kg/日投与群で口蓋裂、欠指、鎖肛がみられた (Teramoto et al., 1978a)。

雌のシリアンハムスターに2-イミダゾリジンチオン0、50、100、150 mg/kg/日を妊娠5日目から10日目まで強制経口投与した試験で、母動物及び児動物ともに影響はみられなかった (Chernoff et al., 1979)。

雌のHartleyモルモットに2-イミダゾリジンチオン0、50、100 mg/kg/日を妊娠7日目から25日目まで強制経口投与した試験で、母動物及び児動物ともに影響はみられなかった (Chernoff et al., 1979)。

b. 腹腔内投与

雌のWistarラットに2-イミダゾリジンチオン0、30 mg/kgを妊娠8日目から20日目までの間に単回腹腔内投与した試験で、妊娠12日目から20日目に投与した30 mg/kg群の胎児に側脳室の拡張がみられた (Takeuchi and Takeuchi, 1990)。

2-イミダゾリジンチオンは、ラットの児に髄膜ヘルニア、水頭、短尾、マウスの児に欠指、多指、シリアンハムスターの児に短尾、肋骨癒合などがみられ、複数の動物種に対し催奇形作用を示す。ラットでは種々の奇形が高頻度に見られるが、マウスではあまりみられないか、みられても非常に高濃度においてである。この差異はマウスとラットの代謝の速度と程度の相違によると考えられている。すなわち、マウスではラットに比べて2-イミダゾリジンチオンの代謝の速度が速く、その程度も高い (Ruddick et al., 1977) ことから、ラットほど強い影響はみられない。本評価書では、調査した範囲内では、実験動物に対する生殖毒性に関する試験報告は得られていない。発生毒性については、Wistarラットに2-イミダゾリジンチオンを妊娠前21～42日から妊娠15日目まで、妊娠6日目から15日目までまたは妊娠7日目から20日目までそれぞれ強制経口投与した試験の10 mg/kg/日以上で、胎児に髄膜ヘルニア、水頭、内反足、短尾がみられたことから、NOAELは5 mg/kg/日と判断する。なお、調査した範囲内では、吸入暴露での発生毒性に関する試験報告は得られていない。

表 8-5 2-イミダゾリジンチオンの生殖・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
発生毒性					
マウス C57Bl/6N 雌 4匹/群	経口投与 (混餌)	交配 1 週間前 から妊娠 16 日 目まで投与 妊娠 17 日目に 帝王切開	0、33、100、330 ppm (0、4.95、 15、49.5 mg/kg/日 相当：本評価書換 算)	母動物：投与による影響なし 胎児：体重、胎盤重量、外表に影響な し	Chhabra et al., 1992; U.S. NTP, 1992
マウス ICR 雌 6-14 匹/群	強制経口 投与	妊娠 7-15 日目	0、200、400、800 mg/kg/日	奇形を含む胎児毒性なし	Teramoto et al., 1978a
マウス ICR 雌	強制経口 投与	妊娠 6-13 日目	0、100、200、300、 600 mg/kg/日	300 mg/kg/日以上：出生児の体重、産児 数減少	Hardin, et al., 1987
マウス ICR 雌 31-33 匹/群	強制経口 投与	妊娠 7-16 日目	0、100、200 mg/kg/日	母動物： 100 mg/kg/日以上 の群：肝臓の相対重 量増加 胎児： 100 mg/kg/日以上 の群：過剰肋骨	Chernoff et al., 1979
マウス Swiss-Webs ter 雌 9-14 匹/群	単回強制 経口投与	妊娠 12 日目	0、1,600、2,000、 2,400 mg/kg	母動物： 1,600 mg/kg 以上 の群：嗜眠、衰弱 2,400 mg/kg 群： 体重増加抑制 胎児： 1,600 mg/kg 以上 の群：後肢の欠指/ 合指/多指、口蓋裂	Khera, 1984
マウス C57BL 雌 C3H 非投与 雄	経口投与 (混餌)	母動物：交配 1 週間前から妊 娠期間及び哺 育期間 出生児：離乳後 9 週まで	0、33、100、330、 1,000 ppm (0、4.95、15、49.5、 150 mg/kg/日相 当：本評価書換 算)	母動物：着床数、生存胎児数に影響な し 出生児： 1,000 ppm：離乳日（生後 28 日目）の生 存率の低下、体重減少（13 週齢）、生存 率低下	Chhabra et al., 1992; U.S. NTP, 1992
ラット F344 雌 4 匹/群	経口投与 (混餌)	母動物：交配 1 週間前から妊 娠 17 日目まで 投与 妊娠 18 日目に 帝王切開	0、8、25、83、250 ppm (0、0.4、1.25、4.15、 12.5 mg/kg/日相 当：本評価書換 算)	母動物：投与による影響なし 胎児：体重、胎盤重量に影響なし	Chhabra et al., 1992; U.S. NTP, 1992
ラット SD 雌	強制経口 投与	妊娠 8-19 日目 のいずれかの 日に単回	0、60、120、240 mg/kg	母動物：毒性影響なし 胎児： 60 mg/kg 以上 の群：吸収胚増加、外 脳、髄膜ヘルニア、水頭、短尾または 無尾	Hung et al., 1986
ラット SD 雌	単回強制 経口投与	妊娠 11 日目	0、240 mg/kg	投与 12 時間後に神経管の閉鎖不全、13 日目（投与 48 時間後）に神経組織の過 剰発育、神経ヒダの外転、腰仙部神経 管開存	Hung, 1988

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット Wistar 雌	強制経口 投与	妊娠前21-42日 から妊娠15日 目、妊娠6-15 日目または妊 娠7-20日目	0、5、10、20、40 mg/kg/日を妊娠 前21-42日-妊娠 15日目まで、また は妊娠7日目-20 日目まで強制経 口投与。 0、5、10、20、40、 80 mg/kg/日を妊 娠6-15日目まで 強制経口投与。	胎児： 10 mg/kg/日以上の群：髄膜ヘルニア、 髄膜出血、水頭、内反足、短尾、曲尾 40 mg/kg/日以上の群：成長抑制 NOAEL：5 mg/kg/日（本評価書の判断）	Khera, 1973
ラット Wistar 雌 6-12匹/群	単回強制 経口投与	妊娠15日目	0、15、30、45 mg/kg	出生児： 30 mg/kg：水頭、小眼球 30 mg/kg では生後6週間以内に死亡が みられ、45 mg/kg では生後4週間以内 に全例が死亡	Khera & Tryphonas, 1977
ラット Wistar-Ima michi 雌 8-10匹/群	強制経口 投与	妊娠6-15日目	0、10、20、30、 40、50 mg/kg/日	胎児： 10 mg/kg/日以上の群：側脳室、第四 脳室拡張 30 mg/kg/日以上の群：低体重、短尾 または曲尾、鎖骨の湾曲化 40 mg/kg/日以上の群：小顎、水頭、 髄膜ヘルニア、肋骨や胸骨の癒合 50 mg/kg/日群：欠指、指の癒合、鎖 肛	Teramoto et al., 1978a
ラット Wistar 雌	強制経口 投与	妊娠17、18、 19日目または 20日目に単回	0、1、3、5 mg/kg： 妊娠18日目 0、10、20 mg/kg： 妊娠17、18、19 日目または20日 目 0、30、50 mg/kg： 妊娠18、19日目 または20日目	出生児： 10 mg/kg/日以上の群：水頭、生存率 低下	Lewerenz & Bleyl, 1980
ラット 雌	強制経口 投与	妊娠9-11日目	0、25、50、100 mg/kg/日	胎児： 用量依存的な脳の発育不全、神経管 の開存、体節の数減少/変形	Nakaura et al., 1989
ラット SD 雌 9-31匹/群	強制経口 投与	妊娠7-21日目	0、5、10、20、30、 40、80 mg/kg/日	母動物： 80 mg/kg/日群：体重増加抑制、肝臓 の相対重量減少 胎児： 10 mg/kg/日以上の群：体重減少 20 mg/kg/日以上の群：水頭 40 mg/kg/日群以上：外脳 80 mg/kg/日群：中枢神経系、骨格の 奇形、口蓋裂など	Chernoff et al., 1979

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット SD 雌 20-23 匹/群	強制経口 投与	妊娠 6-20 日目	0、15、25、35 mg/kg/日	母動物： 35 mg/kg/日群：一過性の体重増加抑制 胎児： 25 mg/kg/日以上の群：脳室拡張 35 mg/kg/日：体重減少、頭蓋髄膜瘤、 頭蓋髄膜出血、後肢の彎曲、短尾、曲 尾、尿管拡張の発生率が有意に増加。 発生率に有意差はないが、水頭がみら れた。	Saillenfait et al., 1991
甲状腺機能が低下した 妊娠ラット と機能が正常な妊娠ラ ット 雌	強制経口 投与	妊娠 7～15 日 間	40 mg/kg/日	甲状腺の機能に関係なく、奇形が高頻 度で発生した。	Lu & Staples, 1978
ラット F344 雌 (雄は交配 のために使 用。2-イミ ダゾリジ ンチオン非暴 露)	経口投与 (混餌)	母動物：交配 1 週間前から妊 娠期間及び哺 育期間 出生児：離乳後 9 週まで	0、8、25、83、250 ppm (0、0.4、1.25、4.15、 12.5 mg/kg/日相 当：本評価書換 算)	母動物：死亡なし、着床数、生存胎児 数に影響なし 出生児： 25 ppm 以上の群： 雄：甲状腺濾胞上皮細胞のび慢性過 形成 83 ppm 以上の群： 雄：体重増加抑制、甲状腺の濾胞細 胞腺腫 雌：甲状腺濾胞上皮細胞のび慢性過 形成 250 ppm： 雌雄：生後 4 日目の生存率の低下 雄：下垂体前葉の細胞空胞化	Chhabra et al., 1992; U.S. NTP, 1992
ウサギ NZW 雌	強制経口 投与	妊娠 7-21 日目	0、5、10、20、40、 80 mg/kg/日	母動物： 80 mg/kg/日：吸収胚増加 胎児： 80 mg/kg/日：脳重量減少 骨格奇形なし (外表、内臓奇形の有無 については不明)	Khera, 1973
シリアンハ ムスター 雌 11-18 匹/群	強制経口 投与	妊娠 6-13 日目	0、90、270、810 mg/kg/日	胎児： 270 mg/kg/日以上の群：低体重、短尾 または曲尾、肋骨癒合、頸・胸・腰・ 仙椎骨異常 810 mg/kg/日群：口蓋裂、欠指、鎖肛	Teramoto et al., 1978a
シリアンハ ムスター 雌 15-19 匹/群	強制経口 投与	妊娠 5-10 日目	0、50、100、150、 mg/kg/日	母動物、胎児ともに影響なし	Chernoff et al., 1979
モルモット Hartley 雌	強制経口 投与	妊娠 7-25 日目	0、50、100 mg/kg/日	母動物、胎児ともに影響なし	Chernoff et al., 1979

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ラット Wistar 雌 10 匹/群	腹腔内投 与	妊娠 8-20 日目 までのいずれ かに単回	0、30 mg/kg	胎児： 30 mg/kg：妊娠 12-20 日目の投与群の 胎児に側脳室拡張	Takeuchi& Takeuchi, 1990

8.3.6 遺伝毒性

2-イミダゾリジンチオンの遺伝毒性試験結果を表 8-6 に示す。

in vitro

ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験で、弱い陽性と陰性 (Brooks and Dean, 1981; McGregor, 1976; Mortelmans et al., 1986; Richold and Jones, 1981; Simmon and Shepherd, 1981; Teramoto et al., 1977)、大腸菌を用いた復帰突然変異試験では、陰性を示した (Falck et al., 1985; Teramoto et al., 1977)。

マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験で、陰性であった (Jotz and Mitchell, 1981)。

チャイニーズハムスター卵巣線維芽細胞 (CHO 細胞) を用いた染色体異常試験、及びチャイニーズハムスター Don 細胞を用いた染色体異常試験で、いずれも陰性を示した (Natarajan and van Kesteren-van Leeuwen, 1981; Teramoto et al., 1977; U.S.NTP, 1992)。

CHO 細胞を用いた姉妹染色分体交換 (SCE) 試験で、陰性であった (Evans and Mitchell, 1981; Natarajan and van Kesteren-van Leeuwen, 1981)。

B6C3F₁ マウス初代培養肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験で、陰性を示した (Frank and Muller, 1988)。

枯草菌を用いた DNA 修復試験の rec-assay で、弱い陽性と陰性を示した (Kada, 1981; Teramoto et al., 1977) との報告がある。

マウス C3H/10T1/2 細胞を用いた形質転換試験で、陰性を示した (McGlynn-Kreft and McCarthy, 1984)。

in vivo

ICR マウス及び SD ラットを用いたネズミチフス菌 G46 宿主経路試験で、いずれも陰性を示した (Teramoto et al., 1977)。

ショウジョウバエを用いた伴性劣性致死試験で、陰性を示した (Woodruff et al., 1985)。

雌雄の Wistar ラットに 2-イミダゾリジンチオンを経口投与し、骨髄細胞の染色体を調べた小核試験で、陰性であった (Teramoto et al., 1977)。

B6C3F₁ マウスに 2-イミダゾリジンチオンを腹腔内投与した小核試験で、陰性であった (Salamone et al., 1981)。

ICR マウスに 2-イミダゾリジンチオンを経口投与した小核試験で、陰性であった (Tsuchimoto and Matter, 1981)。

雄の ICR マウス及び雄の C3H/HeCr マウスに 2-イミダゾリジンチオンを経口投与した優性致死試験で、いずれも陰性であった (Teramoto et al., 1977, 1978b)。

雄の CBA マウスに 2-イミダゾリジンチオンを経口投与し、骨髄細胞を調べた姉妹染色分体交換 (SCE) 試験で、陰性であった (Paika et al., 1981)。

2-イミダゾリジンチオンは、*in vitro* の復帰突然変異試験及び DNA 修復試験の一部で、弱い陽性結果が得られているが、他の報告ではいずれも陰性である。*in vivo* では、いずれの試験においても陰性である。したがって、一部の試験では陽性を示すものの、多くの試験で陰性の結果が示されているため、遺伝毒性を有さないと考えられる。

表 8-6 2-イミダゾリジンチオンの遺伝毒性試験結果

	試験系	試験材料	処理条件	用量	結果 -S9 +S9	文献
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98、TA100、 TA1535、TA1537	DMSO に溶解	100 - 10,000 μ g/plate	(+) (+) (TA1535 のみ)	Mortelmans et al., 1986
		ネズミチフス菌 TA92、TA98、 TA100、TA1535、 TA1537、TA1538	ND	0,2-2,000 μ g/plate	—	Brooks & Dean, 1981
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、 TA1535、TA1538	ND	10,000 μ g/plate	(+) (TA100、 TA1535)	McGregor, 1976
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、 TA1535、 TA1537、TA1538	プレインキュベーション法	5-5,000 μ g/plate	—	Richold & Jones, 1981
		ネズミチフス菌 TA1535、 TA1537、 TA1538、G46	ND	10-20,000 μ g/plate	(+) (TA1535 のみ)	Teramoto et al., 1977
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、 TA1535、 TA1537、TA1538	ND	10-5,000 μ g/plate	(+) (+) (TA1535 のみ)	Simmon & Shepherd, 1981
		大腸菌 WP2 uvrA	ND	1-1,000/ μ g/mL	—	Falck et al., 1985
		大腸菌 WP2	ND	0-10,000 μ g/plate	—	Teramoto et al., 1977
	遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫細胞 L5178YTK ^{+/-}	ND	140-3,000 μ g/plate	—	Jotz & Mitchell, 1981
	染色体異常試験	CHO 細胞	DMSO に溶解	1,670、3,300、 5,000 μ g/mL	— —	Natarajan & van Kesteren-van Leeuwen, 1981
		CHO 細胞	ND	6,000-10,000 μ g/mL	—	U.S.NTP, 1992
		Don 細胞	6、24、48 時間処理	1,000、32,00 μ g/ mL	—	Teramoto et al., 1977

	試験系	試験材料	処理条件	用量	結果 -S9 +S9	文献
	姉妹染色分 体交換試験	CHO 細胞	ND	25-1,000 μ g/mL	-	Evans & Mitchell, 1981
		CHO 細胞	DMSO に溶 解	1,670、3,300、 5,000 μ /mL	-	Natarajan & van Kesteren-va n Leeuwen, 1981
	不定期 DNA 合成試験	B6C3F ₁ マウス 肝細胞	3、8、24、 36、48 時間 処理	1,500 mg/kg (約 LD ₁₀)	-	Frank & Muller, 1988
	DNA 修復試 験 rec assay	枯草菌 H17 rec ⁺ 、M45 rec ⁻	S9 : ラット 肝臓	20-4,000 μ g/disk	- -	Teramoto et al., 1977
		枯草菌 H17 rec ⁺ 、M45 rec ⁻	S9 : ラット 肝臓 DMSO に溶 解	2,000 μ g/ plate	(+) -	Kada, 1981
	形質転換試 験	マウス C3H/10T1/2 細胞	ND	100-1,000 μ g/ mL	-	McGlynn-K reft & McCarthy, 1984
<i>in vivo</i>	宿主経路試 験	ICR マウス、SD ラット+hisG46	経口	200、400 mg/kg/日 3日	-	Teramoto et al., 1977
	伴性劣性致 死試験	ショウジョウバ エ 雄	腹腔、混餌	4,900 ppm (腹 腔内)、12,500 ppm (混餌)	-	Woodruff et al., 1985
	小核試験	Wistar ラット 雌雄 骨髓細胞	経口	単回投与 (200、400、 mg/kg) 5日間投与 (50、100、400 mg/kg/日)	-	Teramoto et al., 1977
		B6C3F ₁ マウス	腹腔	880-1,416 mg/kg	-	Salamone et al., 1981
		ICR マウス 雌雄	経口	220-880 mg/kg	-	Tsuchimoto & Matter, 1981
	優性致死試 験	ICR マウス 雄	10週齢 経口	5日間投与 0、300、600 mg/kg/日	-	Teramoto et al., 1977
		C3H/HeCr マウ ス 雄	経口	5日間投与 0、30、150 mg/kg/日	-	Teramoto et al., 1978b
	姉妹染色分 体交換試験	CBA マウス 雄 骨髓細胞	経口	1,000 mg/kg	-	Paika et al., 1981

+: 陽性、-: 陰性、(+): 弱い陽性、ND: データなし
CHO 細胞: チャイニーズハムスター卵巣線維芽細胞
Don 細胞: チャイニーズハムスターDon 細胞

8.3.7 発がん性

2-イミダゾリジンチオンの実験動物に対する発がん性試験結果を表 8-7 に示す。

雌雄のB6C3F₁または (C57BL×AKR) F₁マウスに、7日から4週齢まで2-イミダゾリジンチオン 0、215 mg/kg/日を強制経口投与し、4週齢以降は646 ppm (96.75 mg/kg/日相当：本評価書換算) を含む飼料を18か月間与えた試験で、肝がん及びリンパ腫がそれぞれ有意に増加した (Innes et al., 1969)。

雌のC57BLマウスに、母動物 (F₀) には交配 (無処置のC3H雄マウスと交配) 1週間前から出生児の離乳まで2-イミダゾリジンチオン0、33、110、330 ppm (0、0.45、16.5、49.5 mg/kg/日相当：本評価書換算) を含む飼料を与え、雌雄の出生児 (B6C3F₁、F₁) には、出生後8週までは母動物と同じ用量を含む飼料を与え、8週から2年までは0、100、330、1,000 ppm (0、15、49.5、150 mg/kg/日相当：本評価書換算) を含む飼料を与えた試験で、F₀のみに投与した群では、腫瘍の発生率に影響はみられなかった。雌雄のF₁のみに投与した群では、雌雄とも1,000 ppm群に甲状腺の濾胞細胞腺腫/がんに有意な増加がみられた。また、330 ppm以上の群で肝細胞腺腫/がん、1,000 ppm群で下垂体末端部の腺腫/がんに有意な増加がみられた。F₀、F₁両世代に投与した群では、甲状腺の濾胞細胞腺腫/がん、肝細胞腺腫/がん、及び下垂体末端部の腺腫/がんの有意な増加がみられた (Chhabra et al., 1992; U.S. NTP,1992)。

雌のF344ラットに、母動物 (F₀) には交配 (無処置F344雄ラットと交配) 1週間前から出生児の離乳まで2-イミダゾリジンチオン0、9、30、90 ppm (0、0.45、1.5、4.5 mg/kg/日相当：本評価書換算) を含む飼料を与え、雌雄の出生児 (F₁) には出生後8週までは母動物と同じ用量を含む飼料を与え、9週齢以降、2年までは0、25、83、250 ppm (0、1.25、4.15、12.5 mg/kg/日相当：本評価書換算) を含む飼料を与えた試験で、F₀のみに投与した群では、甲状腺腫瘍の発生率に影響はみられなかったが、濾胞細胞過形成の有意な増加が認められた。F₁のみに投与した群及びF₀、F₁両世代に投与した群では、甲状腺の濾胞細胞腺腫/がんで有意な増加がみられた。また、これらの群ではジンバル腺腫瘍や単核球性白血病についても有意な増加がみられた (Chhabra et al., 1992; U.S. NTP,1992)。

雌雄のSDラットに2-イミダゾリジンチオン0、175、350 ppm (0、8.75、17.5 mg/kg/日相当：本評価書換算) を含む飼料を18か月間与え、その後、6か月間通常の飼料を与えた試験で、雌雄の175 ppm以上の群で甲状腺がん及び甲状腺腺腫がみられた (Ulland et al., 1972) が、対照群での発生頻度について記載がないため、統計学的に有意であるかは不明である。

雌雄のSDラットに2-イミダゾリジンチオン0、5、25、125、250、500 ppm (0、0.25、1.25、6.25、12.5、25 mg/kg/日：本評価書換算) を含む飼料を24か月間与えた試験で、250 ppm以上の群で、甲状腺のがん/腺腫に有意な増加がみられた (Graham et al., 1975) が、詳細は不明である。

雌雄のラットに2-イミダゾリジンチオン0、5、17、60、200 ppm (0、0.25、0.85、3、10 mg/kg/日相当：本評価書換算) を含む飼料を24か月間与えた試験で、雄は60 ppm以上の群、雌は200 ppm群で、甲状腺腫瘍の有意な増加がみられた (Gak et al., 1976)。

雌雄のハムスターに2-イミダゾリジンチオン0、5、17、60、200 ppmを含む飼料を18か月間与えた試験で、甲状腺腫瘍の発生率に有意な増加はみられなかった (Gak et al., 1976)。

以上、2-イミダゾリジンチオン投与によりマウスやラットに甲状腺がん/腺腫を惹起するほか、マウスでは肝がん/腺腫などもみられた。

2-イミダゾリジンチオンの国際機関等での発がん性評価を表 8-8 に示す。

IARC は 2-イミダゾリジンチオンをグループ 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。IARC は 1987 年に 2-イミダゾリジンチオンをグループ 2B と分類したが、2001 年にグループ 3 に格下げした。その理由として、マウス、ラットでみられる甲状腺がんは、非遺伝毒性的機序によるものであり、また、げっ歯類の多くが甲状腺腫瘍の亢進についてはヒトより感受性が高いためとしている。日本産業衛生学会は、1985 年に 2-イミダゾリジンチオンを 2B (人間に対し恐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) と分類し、現在も評価は変わっていない。U.S. NTP は 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) に分類している。

表 8-7 2-イミダゾリジンチオン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 B6C3F ₁ 、 (C57BL × AKR)F ₁ 雌雄 7 日齢	経口 (7 日-4 週 齢：強制経 口、4 週齢 以降：混 餌)	18 か月間	7 日齢-4 週齢：0、 215 mg/kg/日 4 週齢以降：0、 646 ppm (96.75 mg/kg/日相当：本 評価書換算)	215 mg/kg/日-646 ppm：肝がん、リンパ腫の有意な増加 発生頻度 (発生匹数/検査匹数) (mg/kg/日) 0 215 B6C3F ₁ 肝がん 雄 8/79 14/16 雌 0/87 18/18 リンパ腫 雄 5/79 0/16 雌 4/87 1/18 (C57BL×AKR) F ₁ 肝がん 雄 5/90 18/18 雌 1/82 9/16 リンパ腫 雄 1/90 3/18 雌 1/82 4/16	Innes et al., 1969
マウス F ₀ ： C57BL 雌 F ₁ ： B6C3F ₁ 雌雄	経口 (混餌)	F ₀ ： 交配 1 週 間前から 出生児の 離乳まで F ₁ ： 出生後 2 年まで	F ₀ ： 0、33、110、330 ppm (0、0.45、16.5、 49.5 mg/kg/日相 当：本評価書換 算) F ₁ ： 出生-8 週齢：0、 33、110、330 ppm (0、0.45、16.5、	甲状腺濾胞細胞腺腫/がん発生頻度 (発生匹数/検査匹数) (F ₀ /F ₁) ppm 雄 雌 0/0 1/50 0/50 0/330 1/49 2/50 <u>0/1,000 29/50** 38/50**</u> 33/100 1/47 1/29 110/330 1/47 5/50* 330/330 2/48 10/49** <u>330/1,000 35/49** 38/50**</u> 330/0 1/46 1/49	Chhabra et al., 1992; U.S. NTP,1992

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献																																																						
			49.5 mg/kg/日相当：本評価書換算) 9 週齡以降：0、100、330、1,000 ppm (0、15、49.5、150 mg/kg/日相当：本評価書換算)	* P<0.05 ** P<0.01 肝細胞腺腫/がん発生頻度 (発生匹数/検査匹数) <table border="1"> <thead> <tr> <th>(F₀/F₁) ppm</th> <th>雄</th> <th>雌</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>0/0</td><td>20/49</td><td>4/50</td></tr> <tr><td>0/330</td><td>32/50*</td><td>44/50**</td></tr> <tr><td>0/1,000</td><td>46/50**</td><td>48/50**</td></tr> <tr><td>33/100</td><td>9/33</td><td>4/28</td></tr> <tr><td>110/330</td><td>26/47</td><td>46/50**</td></tr> <tr><td>330/330</td><td>34/49*</td><td>46/50**</td></tr> <tr><td>330/1,000</td><td>47/49**</td><td>49/50**</td></tr> <tr><td>330/0</td><td>13/49</td><td>5/49</td></tr> </tbody> </table> * P<0.05 ** P<0.01 下垂体末端部の腺腫/がん発生頻度 (発生匹数/検査匹数) <table border="1"> <thead> <tr> <th>(F₀/F₁) ppm</th> <th>雄</th> <th>雌</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>0/0</td><td>0/44</td><td>11/47</td></tr> <tr><td>0/330</td><td>0/42</td><td>19/49</td></tr> <tr><td>0/1,000</td><td>8/41**</td><td>26/49**</td></tr> <tr><td>33/100</td><td>0/28</td><td>2/28</td></tr> <tr><td>110/330</td><td>0/41</td><td>14/48</td></tr> <tr><td>330/330</td><td>0/45</td><td>26/47**</td></tr> <tr><td>330/1,000</td><td>4/39</td><td>24/47**</td></tr> <tr><td>330/0</td><td>0/42</td><td>11/48</td></tr> </tbody> </table> ** P<0.01	(F ₀ /F ₁) ppm	雄	雌	0/0	20/49	4/50	0/330	32/50*	44/50**	0/1,000	46/50**	48/50**	33/100	9/33	4/28	110/330	26/47	46/50**	330/330	34/49*	46/50**	330/1,000	47/49**	49/50**	330/0	13/49	5/49	(F ₀ /F ₁) ppm	雄	雌	0/0	0/44	11/47	0/330	0/42	19/49	0/1,000	8/41**	26/49**	33/100	0/28	2/28	110/330	0/41	14/48	330/330	0/45	26/47**	330/1,000	4/39	24/47**	330/0	0/42	11/48	
(F ₀ /F ₁) ppm	雄	雌																																																									
0/0	20/49	4/50																																																									
0/330	32/50*	44/50**																																																									
0/1,000	46/50**	48/50**																																																									
33/100	9/33	4/28																																																									
110/330	26/47	46/50**																																																									
330/330	34/49*	46/50**																																																									
330/1,000	47/49**	49/50**																																																									
330/0	13/49	5/49																																																									
(F ₀ /F ₁) ppm	雄	雌																																																									
0/0	0/44	11/47																																																									
0/330	0/42	19/49																																																									
0/1,000	8/41**	26/49**																																																									
33/100	0/28	2/28																																																									
110/330	0/41	14/48																																																									
330/330	0/45	26/47**																																																									
330/1,000	4/39	24/47**																																																									
330/0	0/42	11/48																																																									
ラット F ₀ : F344 雌 F ₁ : F344 雌雄	経口 (混餌)	F ₀ : 交配1週間前から 出生児の 離乳まで F ₁ : 出生後2 年まで	F ₀ : 0、9、30、90 ppm (0、0.45、1.5、4.5 mg/kg/日相当：本 評価書換算) F ₁ : 出生-8 週齡：0、9、 30、90 ppm (0、0.45、1.5、4.5 mg/kg/日相当：本 評価書換算) 9 週齡以降 0、25、 83、250 ppm (0、1.25、4.15、 12.5 mg/kg/日相 当：本評価書換 算)	甲状腺濾胞細胞腺腫/がん発生頻度 (発生匹数/検査匹数) <table border="1"> <thead> <tr> <th>(F₀/F₁) ppm</th> <th>雄</th> <th>雌</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>0/0</td><td>1/49</td><td>3/50</td></tr> <tr><td>0/83</td><td>12/46**</td><td>7/44</td></tr> <tr><td>0/250</td><td>37/50**</td><td>30/49**</td></tr> <tr><td>9/25</td><td>3/46</td><td>1/49</td></tr> <tr><td>30/83</td><td>14/47**</td><td>6/47</td></tr> <tr><td>90/83</td><td>13/50**</td><td>9/47</td></tr> <tr><td>90/250</td><td>48/50**</td><td>37/50**</td></tr> <tr><td>90/0</td><td>4/49</td><td>3/50</td></tr> </tbody> </table> ** P<0.01 他： 90 ppm/0 ppm 群：雌雄で濾胞細胞 過形成の有意な増加 90 ppm/250 ppm 群：雌雄で 90 ppm/0 ppm 群に比べジンバル腺腫 瘍の有意な増加 90 ppm/83 ppm、90 ppm/250 ppm 群：雄で 0 ppm/0 ppm 群に比べ単 核球性白血病の有意な増加 90 ppm/250 ppm 群：雌で 0 ppm/0 ppm 群に比べ単核球性白血病の有 意な増加	(F ₀ /F ₁) ppm	雄	雌	0/0	1/49	3/50	0/83	12/46**	7/44	0/250	37/50**	30/49**	9/25	3/46	1/49	30/83	14/47**	6/47	90/83	13/50**	9/47	90/250	48/50**	37/50**	90/0	4/49	3/50	Chhabra et al., 1992; U.S.NTP,199 2																											
(F ₀ /F ₁) ppm	雄	雌																																																									
0/0	1/49	3/50																																																									
0/83	12/46**	7/44																																																									
0/250	37/50**	30/49**																																																									
9/25	3/46	1/49																																																									
30/83	14/47**	6/47																																																									
90/83	13/50**	9/47																																																									
90/250	48/50**	37/50**																																																									
90/0	4/49	3/50																																																									

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 2-イミダ ゾリジン チオン投 与群：26 匹/群 対照群： 32 匹/群	経口 (混餌)	18 か月間、 投与期間 終了後、6 か月間通 常の餌で 飼育	0、175、350 ppm (0、8.75、17.5 mg/kg/日相当：本 評価書換算)	175 ppm 以上：甲状腺がん、甲状腺 腺腫 ただし、対照群での発生頻度、統 計学的有意性について不明 発生頻度 (発生匹数/検査匹数) <hr/> <table border="1"> <tr> <td>(ppm)</td> <td>175</td> <td>350</td> </tr> </table> 甲状腺がん 雄 3/26 17/26 雌 3/26 8/26 甲状腺腺腫 雄 0/26 0/26 雌 2/26 1/26	(ppm)	175	350	Ulland et al., 1972															
(ppm)	175	350																					
ラット SD 雌雄 69-73 匹/群	経口 (混餌)	24 か月間	0、5、25、125、 250、500 ppm (0、0.25、1.25、 6.25、12.5、25 mg/kg/日：本評価 書換算)	5 ppm 以上：甲状腺の過形成 250 ppm 以上：甲状腺のがん/腺が んの発生頻度の有意な増加 500 ppm：雌雄で体重増加抑制、甲 状腺相対重量増加 ただし、詳細は不明 発生頻度 (匹) <hr/> <table border="1"> <tr> <td>(ppm)</td> <td>0</td> <td>5</td> <td>25</td> <td>125</td> <td>250</td> <td>500</td> </tr> </table> 甲状腺のがん +腺がん 2 2 1 2 16 62	(ppm)	0	5	25	125	250	500	Graham et al., 1975											
(ppm)	0	5	25	125	250	500																	
ラット 雌雄 40 匹/群	経口 (混餌)	24 か月間	0、5、17、60、200 ppm (0、0.25、0.85、3、 10 mg/kg/日相 当：本評価書換 算)	60 ppm 以上：甲状腺腫瘍 (詳細不 明) の発生率の有意な増加 (P<0.01) 腫瘍発生率(%) <hr/> <table border="1"> <tr> <td>(ppm)</td> <td>0</td> <td>5</td> <td>17</td> <td>60</td> <td>200</td> </tr> <tr> <td>雄</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>5.9</td> <td>42.1</td> <td>82.4</td> </tr> <tr> <td>雌</td> <td>5.3</td> <td>6.3</td> <td>18.8</td> <td>22.2</td> <td>56.3</td> </tr> </table>	(ppm)	0	5	17	60	200	雄	0	0	5.9	42.1	82.4	雌	5.3	6.3	18.8	22.2	56.3	Gak et al., 1976
(ppm)	0	5	17	60	200																		
雄	0	0	5.9	42.1	82.4																		
雌	5.3	6.3	18.8	22.2	56.3																		
ハムスタ ー 雌雄 40 匹/群	経口 (混餌)	18 か月間	0、5、17、60、200 ppm	投与群：甲状腺腫瘍の発生率の有 意な増加なし	Gak et al., 1976																		

表 8-8 2-イミダゾリジンチオンの国際機関等での発がん性評価

機関/出典	分類	分類基準
IARC (2006)	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
ACGIH (2006)	—	発がん性について評価されていない
日本産業衛生学会 (2006)	第 2 群 B	人間に対し恐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 (2006)	—	発がん性について評価されていない

U.S. NTP (2005)	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
-----------------	---	-----------------------------

8.4 ヒト健康への影響 (まとめ)

2-イミダゾリジンチオンは経口摂取により速やかに胃及び腸から吸収され、甲状腺、血液、脳、肺、肝臓、腎臓など体内の種々の組織、器官に分布する。甲状腺での半減期は他の臓器に比べかなり長い。モルモットで、有傷皮膚からの吸収は速いが、無傷皮膚からの吸収は遅いとの報告がある。また、2-イミダゾリジンチオンの代謝には種差があるが、主に肝臓で代謝され、エチレン尿素と他の代謝物になる。しかし、代謝される量は少なく、未変化体として、主に尿中に排泄される。

2-イミダゾリジンチオンは、急性影響として、ヒトの皮膚と眼に対して刺激性を有するとの報告があるが、詳細は不明である。慢性影響では、女性労働者のアレルギー性の接触皮膚炎に対してのパッチテストで陽性反応を示している。2-イミダゾリジンチオン製造工場の混合工程に従事する労働者で、 T_4 濃度の有意な減少が認められたが、甲状腺機能に対する影響はみられなかった。また、工場労働者に対する催奇形性や甲状腺に対する発がん性についての調査もあるが、いずれも2-イミダゾリジンチオンによる影響は認められていない。

2-イミダゾリジンチオンの実験動物に対する毒性影響は以下のとおりである。

経口経路の LD_{50} はマウスで 3,000 mg/kg、ラットで 545~1,832 mg/kg、ハムスターで 3,000 mg/kg 超であった。腹腔内投与での LD_{50} はマウスで 200 mg/kg であった。調査した範囲内では、実験動物に対する吸入及び経皮経路での急性毒性に関する試験報告は得られていない。雌雄の Wistar ラットに2-イミダゾリジンチオンを単回経口投与した試験で、肝臓の相対重量増加と脂肪蓄積がみられたとの報告があるが、その他の毒性所見については不明である。

2-イミダゾリジンチオンは、眼で軽度の刺激性がみられている。なお、皮膚刺激性については、調査した範囲内では、実験動物に関する試験報告は得られていない。

調査した範囲内では、2-イミダゾリジンチオンの感作性に関する試験報告は得られていない。

反復投与毒性に関しては、2-イミダゾリジンチオンの主な標的器官は甲状腺であり、マウスやラットで甲状腺濾胞上皮細胞のび慢性過形成、血清 T_4 濃度の減少、TSH 濃度の増加などがみられた。経口経路では、SD ラットに2-イミダゾリジンチオンを24か月間混餌投与した試験で、5 ppm 以上で甲状腺の過形成がみられたことから、NOAEL は得られず、本評価書では、LOAEL を 5 ppm (0.25 mg/kg/日相当) と判断する。なお、吸入経路については、投与期間が短く、また、1用量のみの報告しかないことから、NOAEL や LOAEL は設定できない。マウスを用いた免疫応答試験で、PFC 数の減少やヘルパーT細胞及びサプレッサーT細胞の活性の低下がみられていることから、免疫系への抑制作用があるとする報告がある。

生殖・発生毒性に関しては、ラットの児に髄膜ヘルニア、水頭、短尾、マウスの児に欠指、多指、シリアンハムスターの児に短尾、肋骨癒合などがみられ、複数の動物種に対し、催奇形作用を示す。本評価書では、調査した範囲内では、実験動物に対する生殖毒性に関する試験報告は得られていない。発生毒性については、Wistarラットに2-イミダゾリジンチオンを妊娠前21~42日から妊娠15日目まで、妊娠6日目から15日目まで、または妊娠7日目から20日目までそれぞれ強制経口投与した試験で、10 mg/kg/日以上で、胎児に髄膜ヘルニア、水頭、内反足、短

尾がみられたことから、NOAELは5 mg/kg/日と判断する。なお、調査した範囲内では、吸入暴露での生殖・発生毒性に関する試験報告は得られていない。

2-イミダゾリジンチオンは、*in vitro* の復帰突然変異試験及び DNA 修復試験の一部で、弱い陽性結果が得られているが、他の報告ではいずれも陰性である。*in vivo* では、いずれの試験においても陰性である。したがって、一部の試験では陽性を示すものの、多くの試験で陰性の結果が示されているため、遺伝毒性を有さないと考えられる。

発がん性に関しては、マウスやラットに甲状腺がん/腺腫を惹起するほか、マウスでは肝がん/腺腫などもみられている。IARC は2-イミダゾリジンチオンをグループ 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。しかし、日本産業衛生学会は、2B(人間に対し恐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.NTP は 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) に分類している。

9. リスク評価

9.1 環境中の生物に対するリスク評価

環境中の生物に対するリスク評価は、水生生物を対象とし、その影響を3つの栄養段階(藻類、甲殻類、魚類)で評価する。リスク評価は、無影響濃度等(NOEC、LC、EC)を推定環境濃度(EEC)で除した値である暴露マージン(MOE)と、無影響濃度等として採用した試験データに関する不確実係数積を比較することにより行う。

9.1.1 リスク評価に用いる推定環境濃度

本評価書では、2-イミダゾリジンチオンの公共用水域での測定結果が得られず、また2002年度PRTR排出量データによると河川への排出がないため、2-イミダゾリジンチオンの環境中の生物に対するリスク評価のためのEECを0 µg/Lとした(6.2参照)。なお、本評価書では大気又は土壌からの河川への移動は考慮しない。

9.1.2 リスク評価に用いる無影響濃度

リスク評価に用いる2-イミダゾリジンチオンの水生生物に対する無影響濃度等を表9-1に示す。藻類、甲殻類、魚類のいずれについても長期毒性試験結果(Van Leeuwen et al., 1986; 通商産業省,1991,1993)を用いる(7.参照)。

これらの結果から、2-イミダゾリジンチオンの環境中の水生生物に対するリスク評価に用いる無影響濃度等として、最小値である甲殻類のオオミジンコに対する繁殖を指標とした21日間NOECの2.50 mg/L(通商産業省,1993)を採用した(表9-1参照)。

表9-1 2-イミダゾリジンチオンの水生生物に対する無影響濃度等

生物レベル	生物種	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
藻類	<i>Selenastrum capricornutum</i> ¹⁾ (セレストラム) ¹⁾	72 時間 NOEC 生長速度	125	通商産業省, 1991
甲殻類	<i>Daphnia magna</i> (オシジノコ)	21 日間 NOEC 繁殖	2.50	通商産業省, 1993
魚類	<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	60 日間 LOEC 成長	100	Van Leeuwen et al., 1986

1) 現学名: *Pseudokirchneriella subcapitata*
太字はリスク評価に用いたデータを示す

9.1.3 暴露マージンと不確実係数積の算出

2-イミダゾリジンチオンの EEC が $0 \mu\text{g/L}$ であることから、環境中の水生生物に対する MOE は算出しない。

9.1.4 環境中の生物に対するリスク評価結果

2-イミダゾリジンチオンの環境中の水生生物に対する暴露が想定されないため、現時点では環境中の水生生物に悪影響を及ぼすことはないと判断する。

表9-2 2-イミダゾリジンチオンの環境中の生物に対するリスク評価結果

EEC ($\mu\text{g/L}$)	NOEC (mg/L)	MOE	不確実係数積
0	2.50	— ¹⁾	— ¹⁾

1) 算出しない

9.2 ヒト健康に対するリスク評価

2-イミダゾリジンチオンのヒトにおける定量的な健康影響データは得られていないため、ヒト健康に対するリスク評価には動物試験データを用いることとする (8.参照)。リスク評価は、実験動物に対する無毒性量等 (NOAEL、LOAEL) を推定摂取量で除した値である MOE と、評価に用いた毒性試験データに関する不確実係数積を比較することにより行う。

9.2.1 リスク評価に用いるヒトの推定摂取量

2-イミダゾリジンチオンは、大気を通じてヒトに摂取されることが推定される。1 日推定摂取量を表 9-3 に示す (6.4 参照)。

吸入経路のヒトの体重 1 kg あたりの 1 日推定摂取量 $1.2 \times 10^{-3} \mu\text{g/kg/日}$ をヒト健康に対するリスク評価に用いる。

表9-3 2-イミダゾリジンチオンの1日推定摂取量

摂取経路		摂取量推定に用いた採用濃度の種類	1日推定摂取量 ($\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)	体重1kgあたりの 1日推定摂取量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)
吸入	大気	モデル推定値 (AIST-ADMER)	6.0×10^{-2}	1.2×10^{-3}
経口	飲料水	河川水中濃度	0	0
	食物	海水中濃度× 生物濃縮係数	0	
全経路 (合計)			6.0×10^{-2}	1.2×10^{-3}

9.2.2 リスク評価に用いる無毒性量

2-イミダゾリジンチオンは、女性労働者のアレルギー性の接触性皮膚炎に対してのパッチテストで陽性反応を示し、2-イミダゾリジンチオン製造工場の混合工程に従事する労働者に T_4 濃度の有意な減少を示した。また、ヒトの皮膚と眼に対して刺激性を有するとの報告があるが、詳細は不明である。

吸入経路ではヒト健康への影響のリスク評価に必要な無毒性量を判断するに適切な動物試験の報告は得られなかった

経口経路では、SD ラットの24か月間混餌投与試験の甲状腺の過形成を指標としたLOAEL 5 ppm (0.25 mg/kg/日相当) を採用した (表 8-4 参照)。

2-イミダゾリジンチオンの生殖・発生毒性については、ラットの児に髄膜ヘルニア、水頭症、短尾、マウスの児に欠指や多指、シリアンハムスターの児に短尾、肋骨癒合などがみられ、複数の動物種に対し催奇形作用を有する。NOAELは5 mg/kg/日であるが、同じ経路の一般反復毒性のLOAELより大きいため、MOEを算出しない。

遺伝毒性に関しては、*in vitro* 試験の一部で弱い陽性結果が得られているが、他の報告ではいずれも陰性である。*in vivo* では、いずれの試験においても陰性である。したがって、一部の試験では陽性を示すものの、多くの試験で陰性の結果が示されているため、遺伝毒性を有しないと考えられる。

発がん性に関しては、ラット、マウスに甲状腺がん/腺腫を惹起するほか、マウスでは肝がん/腺腫などもみられた。IARCは2-イミダゾリジンチオンをグループ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。しかし、日本産業衛生学会は、2B(人間に対し恐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.NTPは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)に分類している。

9.2.3 暴露マージンと不確実係数積の算出

2-イミダゾリジンチオンは、ヒトに対して主に吸入の暴露経路からの摂取が推定されるが、吸入暴露で評価できる試験データが無いため、MOE及び不確実係数積は求めない。しかし、経口暴露では評価できる試験データがあるので、その結果を用いて吸入と経口経路の合計摂取量に対するMOEを算出した。また、採用した毒性試験データに関する不確実係数積を求めた。

a. 反復投与毒性に対する暴露マージンと不確実係数積

a-1. 吸入と経口経路の合計

$$\begin{aligned} \text{MOE} &= \text{LOAEL の換算値} / \text{ヒト体重 1 kg あたりの 1 日推定摂取量} \\ &= 250 (\mu \text{ g/kg/日}) / 1.2 \times 10^{-3} (\mu \text{ g/kg/日}) \\ &= 210,000 \end{aligned}$$

不確実係数: 動物とヒトの種差についての不確実係数 (10)

個人差についての不確実係数 (10)

LOAEL を用いたことによる不確実係数 (10)

不確実係数積: 1,000

9.2.4 ヒト健康に対するリスク評価結果

表 9-4 に示すように、2-イミダゾリジンチオンの経口経路に対する暴露がない。吸入の暴露経路からの摂取が推定されるが、吸入暴露で評価できる毒性試験データが無いため、2-イミダゾリジンチオンの吸入と経口経路の合計摂取量に対する MOE を求めた。この MOE 210,000 は不確実係数積 1,000 より大きく、現時点ではヒト健康に悪影響を及ぼすことはないと判断する。

表9-4 2-イミダゾリジンチオンのヒト健康に対するリスク評価結果

摂取経路	体重 1 kg あたりの 1 日推定摂取量 ($\mu \text{ g/kg/日}$)	NOAEL (mg/kg/日)	MOE	不確実係数積
吸入	1.2×10^{-3}	— ¹⁾	— ²⁾	— ²⁾
経口	0	0.25 ³⁾	— ²⁾	— ²⁾
全経路 (合計)	1.2×10^{-3}	0.25 ⁴⁾	210,000	1,000 ⁵⁾

1) 調査した範囲では影響を適切に評価できる試験は得られていない

2) 算出せず

3) LOAEL を用いた

4) 経口経路の毒性値しかないため、経口経路の LOAEL 値である 0.25mg/kg/日を採用した

5) 種差 (10) × 個人差 (10) × LOAEL の使用(10)

9.3 まとめ

2-イミダゾリジンチオンは環境中の水生生物及びヒト健康に対し悪影響を及ぼすことはない
と判断する。

文 献 (文献検索時期 : 2006 年 4 月 ¹⁾)

- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2006) TLVs and BEIs.
- Allen, J.R., Van Miller, J.P. and Seymour, J.L. (1978) Absorption, tissue distribution and excretion of ¹⁴C ethylenethiourea by the rhesus monkey and rat. *Res. Commun. Pathol. Pharmacol.*, **20**, 109-115.
- Arnold, D.L., Krewski, D.R., Junkins, D.B., McGuire, P.F., Moodie, C.A. and Munro, I.C. (1983) Reversibility of ethylenethiourea-induced thyroid lesions. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **67**, 264-273.
- Brooks, T. and Dean, B. (1981) Mutagenic activity of 42 coded compounds in the salmonella/microsome assay with preincubation. *Prog. Mutat. Res.*, **1**, 261-270.
- Bruze, M. and Fregert, S. (1983) Allergic contact dermatitis from ethylene thiourea. *Contact Dermatitis*, **9**, 208-212.
- Chernoff, N., Kavlock, R.J., Roger, E.H., Carver, B.D. and Murray, S. (1979) Prenatal toxicity of maneb, ethylene thiourea and ethylenebisithiocyanate sulfide in rodents. *J. Toxicol. Environ. Health*, **5**, 821-834.
- Chhabra, R.S., Eustis, S., Hameman, J.K., Kurtz, P.J. and Carlton, B.D. (1992) Comparative carcinogenicity of ethylene thiourea with or without perinatal exposure in rats and mice. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **18**, 405-417.
- Cruickshank, P.A. and Jarrow, H.C. (1973) Ethylenethiourea degradation. *J. Agr. Food Chem.*, **21**, 333-335.
- E.I. Dupont De Nemours and Co. (1991) Initial submission: subacute inhalation toxicity study (final report) with attachment and cover letter dated 11/26/91; EPA Document No. 88-920000410; Fiche No. OTS0534861.
- Elia, M.C., Arce, G., Hurt, S.S., O'Neill, P.J. and Scribner, H.E. (1995) The genetic toxicology of ethylenethiourea: a case study concerning the evaluation of a chemical's genotoxic potential. *Mutat. Res.*, **341**, 141-149.
- Evans, E. and Mitchell, A. (1981) Effects of 20 coded chemicals on sister-chromatid exchange frequencies in cultured Chinese hamster cells. *Prog. Mutat. Res.*, **1**, 538-550.
- FAO/WHO (1994) Ethylene thiourea. 1-63.
- Falck, K., Partanen, P., Sorsa, M., Suovaniemi, O. and Vainio, H. (1985) Mutascreen[®], an automated bacterial mutagenicity assay. *Mutat. Res.*, **150**, 119-125.
- Frank, J.P. and Muller, G. (1988) *In vivo/in vitro* UDS and S-phase assay results for ethylene thiourea. *Environ. Mol. Mutagen.*, **11**, 35.
- Freudenthal, R.I., Kerchner, G. and Persing, R. (1977) Dietary subacute toxicity of ethylene thiourea in the laboratory rat. *J. Environ. Pathol. Toxicol.*, **1**, 147-161.
- Gak, J.C., Graillot, C. and Truhaut, R. (1976) Difference de sensibilité du hamster et du rat vis-a-vis

¹⁾ データベースの検索を 2006 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。

- des effets de l'administration a long terme de l'éthylène thiourée. Eur. J. Toxicol., **9**, 303-312.
- Graham, S.L and Hansen, W.H. (1972) Effects of short-term administration of ethylenethiourea upon thyroid function of the rat. Bull. Environ. Contam. Toxicol., **7**, 19-25.
- Graham, S.L., Hansen, W.H., Davis, K.J. and Perry, C.H. (1973) Effects of one-year administration of ethylene thiourea upon the thyroid of the rat. J. Agric. Food Chem., **21**, 324-329.
- Graham, S.L., Davis, K.L., Hansen, W.H. and Graham, C.H. (1975) Effects of prolonged ethylene thiourea ingestion on the thyroid of the rat. Food Cosmet. Toxicol., **13**, 493-499.
- Green, S., Auletta, A., Fabricant, J., Kapp, R., Manandyhar, M., Sher, C.J., Springer, J. and Whitfield, B. (1985) Current status of bioassays in genetic toxicology--the dominant lethal assay. A report of the U.S. Environmental Protection Agency Gene-Tox Program. Mutat. Res., **154**, 49-67.
- Hardin, B.D., Schuler, R.L., Burg, J.R., Booth, G.M., Hazelden, K.P., MacKenzie, K.M., Piccirillo, V.J. and Smith, K.N. (1987) Evaluation of 60 chemicals in a preliminary developmental toxicity test. Teratog. Carcinog. Mutagen, **7**, 29-48.
- Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M. and Michalenko, E.M. Eds. (1991) Handbook of Environmental Degradation Rates, Lewis Publishers, Inc., Chelsea, MI.
- Hung, C-F. (1988) The morphogenesis of myeloschisis in the rat. Proc. Natl. Sci. Council. Repub. China Part. B. Life Sci., **12**, 124-128.
- Hung, C-F., Lin, K-R. and Lee, C-S. (1986) Experimental production of congenital malformation of the central nervous system in rat fetuses by single dose intragastric administration of ethylenethiourea. Proc. Natl. Sci. Council. Repub. China Part. B. Life Sci., **10**, 127-136.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (1987) Ethylenethiourea. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, **7**, 45-52.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2006) IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. (<http://www.iarc.fr>から引用)
- Innes, J.R.M., Ulland, B.M., Valerio, M.G., Petrucelli, L., Fichibein, L, Hart, E.R. and Pallotta, A. J. (1969) Bioassay of pesticides and industrial chemicals for tumorigenicity in mice: A preliminary note. J. Nat. Cancer Inst., **42**, 1101-1114.
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (2004) ICSC, International Chemical Safety Cards, Geneva.
(<http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/index.htm>から引用)
- Iverson, F., Khera, K.S. and Hierlihy, S.L. (1980) *In vivo* and *in vitro* metabolism of ethylenethiourea in the rat and the cat. Toxicol. Appl. Pharmacol., **52**, 16-21.
- Iverson, F., Newsom, W.H. and Hierlihy, H. (1977) Tissue distribution of ethylenethiuram monosulfide (ETM) in the rat. Bull. Environ. Contam. Toxicol., **18**, 541-551.
- Jacobsen, O.S. and Bossi, R. (1997) Degradation of ethylenethiourea (ETU) in oxic and anoxic sandy aquifers. FEMS Microbiol. Rev., **20**, 539-544.
- Johannesen, H., Nielsen, A.B., Helweg, A. and Fomsgaard, I.S. (1996) Degradation of [¹⁴C] ethylenethiourea in surface and subsurface soil. Sci. Total. Environ., **191**, 271-276.

- Jordan, L.W. and Neal, R.A. (1979) Examination of the *in vivo* metabolism of maneb and zineb to ethylenethiourea (ETU) in mice. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **22**, 271-277.
- Jotz, M.M. and Mitchell, A. (1981) Effects of 20 coded chemicals on the forward mutation frequency at the thymidine kinase locus in L5178Y mouse lymphoma cells. *Prog. Mutat. Res.*, **1**, 580-593.
- Kada, T. (1981) The DNA-damaging activity of 42 coded compounds in the rec-assay. *Prog. Mutat. Res.*, **1**, 175-182.
- Kato, Y., Odanaka, Y., Teramoto, S. and Matano, O. (1976) Metabolic fate of ethylenethiourea in pregnant rats. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **16**, 546-555. (EHC, 1988から引用)
- Kaufman, D.D. and Fletcher, C.L. (1973) American Chemical Society Division of Pesticide Chemistry, 165th ACS national meeting, Dallas, Texas.
- Khera, K.S. (1973) Ethylenethiourea: teratogenicity study in rats and rabbits. *Teratology*, **7**, 243-252.
- Khera, K.S. (1984) Ethylenethiourea-induced hindpaw deformities in mice and effects of metabolic modifiers on their occurrence. *J. Toxicol. Environ. Health*, **13**, 747-756.
- Khera, K. S. and Tryphonas, L. (1977) Ethylenethiourea induced hydrocephalus: Pre- and postnatal pathogenesis in offspring from rats given a single oral dose during pregnancy. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **42**, 85-97.
- Kurtio, P., Savolainen, K., Tuominen, R., Kosma, V-M., Naukkarinen, A., Mannisto, P. and Collan, Y. (1986) Ethylenethiourea and nabam induced alterations of function and morphology of thyroid gland in rats. *Arch. Toxicol., Suppl.***9**, 339-344.
- Lawrence, J. and Marshall, W. (1979) Metabolism of ethyleneurea and ethylene thiourea in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **48**, A11.
- Lehman, A.J. (1954) Association of Food and Drug Officials Quarterly Bulletin, 18,66. (IPCS; Principles for the Toxicological Assessment of Pesticide Residues in Food” EHS 104, WHO (1990)から引用)
- Lewerenz, H.J. and Bleyl, D.W.R. (1980) Postnatal effects of oral administration of ethylenethiourea to rats during late pregnancy. *Ach. Toxicol.*, **4**, 292-295.
- Lu, M.H. and Staples, R.E. (1978) Teratogenicity of ethylene-thiourea and thyroid function in the rat. *Teratology*, **17**, 171-178. (EHC, 1988から引用)
- Lyman, W. R. (1971) The metabolic fate of Dithan M-45 (coordination product of zinc ion and manganous ethylene bisdithiocarbamate). In: Tahori, A.S., ed. International Symposium on Pesticide Terminal Residues, Tel Aviv, 1971, Israel, London, Butterworth, pp. 243-256. (EHC, 1988から引用)
- Lyman, W. R. and Lacoste, R. J. (1974) New developments in the chemistry and fate of ethylene bisdithiocarbamate fungicides. In: Proceedings of the 3rd International IUPAC Congress on Pesticide Chemistry, Helsinki, 3-9 July, 1974, Stuttgart, George Thieme Publishers, pp. 67-74. (EHC, 1988から引用)
- Lyman, W.J. et al. (1990) Handbook of Chemical Property Estimation Methods. Amer. Chem. Soc., Washington, DC. (U.S. NLM: HSDB, 2006 から引用)
- MAFF, The Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries of Japan. (1990).

- Mackay, D., Paterson, S. and Shiu, W.Y. (1992) Generic models for evaluating the regional fate of chemicals. *Chemosphere*, **24**, 695-717.
- Marhold, J.V. (1972) *Sbornik Vysledku Toxilogickeho Vysetreni Latek A Pripravku* .(Richardson, K.L. and Gangolli, S. (1999) *The Dictionary of Substances and their Effects*, 2nd. Ed. The Royal Society of Chemistryから引用)
- McGlynn-Kreft, A. and McCarthy, K. (1984) Ethylenethiourea mammalian cell transformation test. Report No. 84R 0056, Unpublished study by Rohm and Haas Co. submitted to the U.S. Environmental Protection Agency, Office of Pesticide Programs, Washington, DC, MRID No. 00148231.(U.S. EPA, 2006から引用)
- McGregor, D.B. (1976) Mutagenicity testing with *Salmonella typhimurium* strains on plates, of gases, liquids and solids for imperial chemical industries limited. IRI Report No. 513.
- Merck (2001) *The Merck Index*, 13th ed., Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ.
- Moller, P.C., Chang, J.P. and Partridge, L.R. (1986) The effects of ethylene thiourea administration upon rat liver cells. *J. Environ. Pathol. Toxicol.*, **6**, 127-142.
- Mortelmans, K., Haworth, S., Lawlor, T., Speck, W., Tainer, B. and Zeiger, E. (1986) *Salmonella* mutagenicity test II. Results from the testing of 270 chemicals. *Environ. Mutagen.*, **8** (Suppl.7), 1-119.
- Nakaura, S., Tanaka, S., Kawashima, K., Takanaka, A., Djajalakasana, S. and Huang, L. (1989) *In vitro* teratogenicity testing using the rat embryo culture system: Effects of ethylenethiourea on rat embryonic development *in vitro* and *in vivo*. *Cong. Anom.*, **40**, A684.
- Natarajan, A. and van Kesteren-van Leeuwen, A. (1981) Mutagenic activity of 20 coded compounds in chromosome aberrations/sister-chromatid exchanges assay using Chinese hamster ovary (CHO) cells. *Prog. Mutat. Res.*, **1**, 551-559.
- Nebbia, C. and Fink-Gremmels, J. (1996) Acute effects of low doses of zineb and ethylenethiourea on thyroid function in the male rat. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **56**, 847-852.
- NIST, National Institute of Standards and Technology (1998) NIST/EPA/NIH Mass Spectral Library, Gaithersburg, MD.
- O'Neil, W.M. and Marshall, W.D. (1984) Goitrogenic effects of ethylenethiourea on rat thyroid. *Pest. Biochem. Physio.*, **21**, 92-101.
- Paika, I., Beauchesne, M., Randall, M., Schreck, R. and Latt, S. (1981) *In vivo* SCE analysis of 20 coded compounds. *Prog. Mutat. Res.*, **1**, 673-681.
- Richold, M. and Jones, E. (1981) Mutagenic activity of 42 coded compounds in the salmonella/microsome assay. *Prog. Mutat. Res.*, **1**, 314-322.
- Rohm and Haas Company (1985) US EPA MRID No. 00154192. HED Doc. No. 005038, 005370. (環境省, 2004から引用)
- Rose, D., Pearson, C. M., Zuker, M. and Roberts, J. R. (1980) Ethylenethiourea: criteria for the assessment of its effects on man. Ottawa, National Research Council, Associate Committee on Scientific Criteria for Environmental Quality (NRCC Publication No. 18469). (EHC, 1988から引用)

- Ross, R.D. and Crosby, D.G. (1973) Photolysis of ethylenethiourea. *J. Agr. Food Chem.*, **21**, 335-337.
- Ruddick, J.A., Newsome, W.H. and Iverson, F. (1977) A comparison of the distribution, metabolism and excretion of ethylenethiourea in the pregnant mouse and rat. *Teratology*, **16**, 159-162.
- Saillenfait, A.M., Sabate, J.P., Langonne, I. and de Ceaurriz, J. (1991) Difference in the developmental toxicity of ethylenethiourea and three N,N'-substituted thiourea derivatives in rats. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **17**, 399-408.
- Salamone, R., Heddle, J. and Katz, M. (1981) Mutagenic activity of 41 compounds in the *in vivo* micronucleus assay. *Prog. Mutat. Res.*, **1**, 687-697.
- Savolainen, K. and Pyysalo, H. (1979) Identification of the main metabolite of ethylenethiourea in mice. *J. Agri. Food Chem.*, **27**, 1177-1181.
- Simmon, V. and Shepherd, G. (1981) Mutagenic activity of 42 coded compounds in the salmonella/microsome assay. *Prog. Mutat. Res.*, **1**, 333-342.
- Smith, D.M. (1976) Ethylenethiourea - a study of possible teratogenicity and thyroid carcinogenicity. *J. Soc. Occup. Med.*, **26**, 92-94.
- Smith, D.M. (1984) Ethylene thiourea: thyroid function in two groups of exposed workers. *Br. J. Ind. Med.*, **41**, 362-366.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2006) KowWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2006) PcKocWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2006) AopWin Estimation Software, ver. 1.90, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2006) HenryWin Estimation Software, ver. 3.10, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) PhysProp Database, North Syracuse, NY.
(<http://esc.syrres.com./interkow/physdemo.htm> から引用)
- Takayama, S., Aihara, K., Onodera, T. and Akimoto, T. (1986) Antithyroid effects of propylthiouracil and sulfamonomethoxine in rats and monkeys. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **82**, 191-199. (EHC, 1988から引用)
- Takeuchi, I.K. and Takeuchi, Y.K. (1990) Congenital hydrocephalus in rats by prenatal administration of ethylenethiourea. *Cong. Anom.*, **30**, 121-132.
- Teramoto, S., Moriya, M., Kato, K., Tezuka, H., Nakamura, S., Shingu, A. and Shirasu, Y. (1977) Mutagenicity testing on ethylenethiourea. *Mutat. Res.*, **56**, 121-129.
- Teramoto, S., Shingu, A., Kaneda, M. and Saito, R. (1978a) Teratogenicity studies with ethylenethiourea in rats, mice, and hamsters. *Comg. Anom.*, **18**, 11-17.
- Teramoto, S., Shingu, A. and Shirasu, Y. (1978b) Induction of dominant-lethal mutations after administration of ethylenethiourea in combination with nitrite or of *N*-nitroso-ethylenethiourea in mice. *Mutat. Res.*, **56**, 335-340.
- Teshima, R., Nagamatsu, K., Kido, Y. and Terao, T. (1981) Absorption, distribution, excretion, and

- metabolism of ethylenethiourea in guinea pigs. *Eisei Kagaku*, **27**, 85-90.
- Tsuchimoto, T. and Matter, B. (1981) Activity of coded compounds in the micronucleus test. *Prog. Mutat. Res.*, **1**, 705-711.
- Ugazio, G., Brossa, O. and Grignolo, F. (1985) Hepato- and neuro-toxicity by ethylenethiourea. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.*, **48**, 401-414.
- Ulland, B.M., Weisburger, J.H., Weisburger E.K., Rice, J.M. and Cypher, R. (1972) Brief communication: Thyroid cancer in rats from ethylene thiourea intake. *J. Natl. Cancer Inst.*, **49**, 583-584.
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2006) 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 (2006) 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 (1992) Toxicology and carcinogenesis studies of ethylene thiourea in F344/N rats and B63F₁ mice (Feed Studies), U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institute of Health, NIH Publication No. 92-2843, National Toxicology Program Technical Report Series No. 388, March 1992. (http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/LT_rpts/tr388.pdfから引用)
- U.S. NTP, National Toxicology Program (2005) U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service, National Toxicology Program, 11th Report on Carcinogens.
- U.S.NTP, National Toxicology Program (発行年不明) The immunotoxicity of ethylene thiourea (CAS No. 96-45-7) Contact hypersensitivity study in female B6C3F₁ mice, NTP Study No. IMM90009. Van Leeuwen, C.J., Maas-Diepeveen, J.L., Niebeek, G., Vergouw, W.H.A., Griffioen, P.S. and Luijken, M.W. (1985) Aquatic toxicological aspects of dithiocarbamates and related compounds. I. Short-term toxicity tests. *Aquat. Toxicol.*, **7**, 145-164.
- Van Leeuwen, C.J., Espeldoorn, A. and Mol, F. (1986) Aquatic toxicological aspects of dithiocarbamates and related compounds. III. Embryolarval studies with rainbow trout (*Salmo gairdneri*). *Aquat. Toxicol.*, **9**, 129-145.
- Van Leeuwen, C.J., Moberts, F. and Niebeek, G. (1988) Aquatic Toxicological Aspects of Dithiocarbamates and Related Compounds. II. Effects on survival, reproduction and growth of *Daphnia magna*. *Aquat. Toxicol.*, **7**, 165-175 (1985) / *Aquat. Toxicol.* **11**, 421-422.
- Woodruff, R.C., Mason, J.M., Valencia, R. and Zimmering, S. (1985) Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. V. Results of 53 coded compounds tested for the National Toxicology Program. *Environ. Mutagen.*, **7**, 677-702.

化学工業日報 (2006) 14906 の化学商品

化学物質評価研究機構 (2001) 化学物質有害性・リスク調査等報告書－PRTR 法指定化学物質の環境挙動・生態影響・健康影響－, 平成 12 年度通商産業省委託研究.

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/cerij_jp/koukai/sheet/sheet_indx4.htm,

http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk_hyoka.hyoka_home に記載あり)

化学物質評価研究機構 (2006) 調査資料 (未公表).

環境庁 (1984) 昭和 58 年版 化学物質と環境

環境省(2004)化学物質の健康影響に関する暫定的有害性評価, [5] 2-イミダゾリジンチオン.

気象業務支援センター (2006) アメダス年報 (平成 16 年)

経済産業省 (2002) 告示第 149 号 (平成 12 年度 化学物質審査規制法 指定化学物質の製造及び輸入の合計数量に関する公表), 官報号外, 平成 14 年 3 月 29 日.

経済産業省 (2003a) 告示第 53 号 (平成 13 年度 化学物質審査規制法 指定化学物質の製造及び輸入の合計数量に関する公表), 官報, 平成 15 年 3 月 11 日.
(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/etc/jittaityousakouhyou.pdf に記載あり)

経済産業省 (2003b) 告示第 386 号 (平成 14 年度 化学物質審査規制法 指定化学物質の製造及び輸入の合計数量に関する公表), 官報, 平成 15 年 11 月 27 日.

経済産業省 (2004) 告示第 421 号 (平成 15 年度 化学物質審査規制法 第二種監視化学物質の製造及び輸入の合計数量に関する公表), 官報, 平成 16 年 11 月 30 日.
(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/new_page/10/nikanjissekki.pdf に記載あり)

経済産業省 (2005) 告示第 288 号 (平成 16 年度 化学物質審査規制法 第二種監視化学物質の製造及び輸入の合計数量に関する公表), 官報, 平成 17 年 11 月 8 日.

経済産業省, 環境省 (2006a) 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 16 年度)
http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/h16kohyo/shukeikekka.htm に記載あり).

経済産業省, 環境省 (2006b) 平成 16 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法等
(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/h16kohyo/todokedegaisanshutupdata.htm に記載あり).

経済産業調査会 (2004) 工業統計メッシュデータ (平成 12 年)

製品評価技術基盤機構 (2007) 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 18 年度研究報告書 (新エネルギー・産業技術総合開発機構 委託事業).

手島玲子, 池淵秀治, 寺尾充男 (1982) エチレンチオ尿素のリンパ球機能に及ぼす影響について. 衛生試験所報告, **100**, 44-48.

通商産業省 (1982) 通商産業公報 (1982 年 12 月 28 日), 3 省共同化学物質データベース.
(<http://www.safe.nite.go.jp/tmdb/Init.do> から引用)

通商産業省 (1991) 生態影響評価手法の検討報告書, 平成 2 年度通商産業省委託研究, 化学品検査協会.

通商産業省 (1993) 生態影響評価手法の検討報告書, 平成 4 年度通商産業省委託研究, 化学品検査協会.

統計情報研究開発センター (2004) 平成 13 年事業所・企業統計調査地域メッシュ統計

日本化学工業協会 (2005) (社) 日本化学工業協会のレスポンシブル・ケアによる PRTR の実施
について－2004 年度化学物質排出量調査結果－ (2003 年度実績).
日本産業衛生学会 (2006) 許容濃度等の勧告 (2006年度), 産衛誌, **48**, 98-123.

化学物質の初期リスク評価書

No.32 2-イミダゾリジンチオン

作成経緯

2007年3月	初期リスク評価指針 Ver.2.0 に基づき原案作成
2008年3月	有害性評価部分 経済産業省 化学物質審議会管理部会・審査部会 第33回安全評価管理小委員会審議了承
2008年12月	Ver.1.0 公表

初期リスク評価責任者

プロジェクトリーダー

中西 準 子

有害性評価外部レビュー

環境中の生物への影響 (7章)

九州大学 農学研究院生物機能科学部門

大 嶋 雄 治

ヒト健康への影響 (8章)

広島大学 医歯薬学総合研究科解剖学・発
生生物学研究室

山 下 敬 介

初期リスク評価実施機関, リスク評価担当者

財団法人 化学物質評価研究機構

林 浩 次

野 坂 俊 樹

麻 生 直

独立行政法人 製品評価技術基盤機構

宮 坂 宜 孝

連絡先

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 7F

tel. 03-5804-6136 fax. 03-5804-6149

独立行政法人 製品評価技術基盤機構 化学物質管理センター リスク評価課

〒151-0066 東京都渋谷区西原 2-49-10

tel. 03-3468-4096 fax. 03-3481-1959
