

CERI 有害性評価書

チオ尿素

Thiourea

CAS 登録番号 : 62-56-6

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

CERI 財団法人 化学物質評価研究機構

CERI 有害性評価書について

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

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

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

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

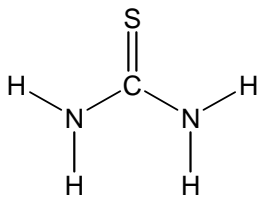
なお、化学物質有害性評価書は、新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）からの委託事業である「化学物質総合評価管理プログラム」の中の「化学物質のリスク評価およびリスク評価手法の開発プロジェクト」において作成したものです。

財団法人化学物質評価研究機構
安全性評価技術研究所

目 次

1. 化学物質の同定情報.....	1
2. 我が国における法規制.....	1
3. 物理化学的性状.....	1
4. 製造輸入量・用途情報.....	2
5. 環境中運命.....	2
5.1 大気中での安定性.....	2
5.2 水中での安定性.....	2
5.2.1 非生物的分解性.....	2
5.2.2 生分解性.....	2
5.3 環境水中での動態.....	3
5.4 生物濃縮性.....	3
6. 環境中の生物への影響.....	3
6.1 水生生物に対する影響.....	3
6.1.1 藻類に対する毒性.....	3
6.1.2 無脊椎動物に対する毒性.....	4
6.1.3 魚類に対する毒性.....	5
6.2 環境中の生物への影響 (まとめ).....	5
7. ヒト健康への影響.....	6
7.1 生体内運命.....	6
7.2 疫学調査及び事例.....	7
7.3 実験動物に対する毒性.....	8
7.3.1 急性毒性.....	8
7.3.2 刺激性及び腐食性.....	8
7.3.3 感作性.....	8
7.3.4 反復投与毒性.....	9
7.3.5 生殖・発生毒性.....	10
7.3.6 遺伝毒性.....	11
7.3.7 発がん性.....	12
7.4 ヒト健康への影響 (まとめ).....	15
文 献.....	17

1. 化学物質の同定情報

物質名	チオ尿素 チオウレア、チオカルバミド
化学物質排出把握管理促進法	政令号番号 1-181
化学物質審査規制法	官報公示整理番号 2-1733
CAS登録番号	62-56-6
構造式	
分子式	CH ₄ N ₂ S
分子量	76.12

2. 我が国における法規制

法律名	項目
化学物質排出把握管理促進法	第一種指定化学物質
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

項目	特性値	出典
外観	白色固体	有機化学物辞典, 1985
融点	76~178°C ^{注)} 注: 減圧下では、150~160°Cで昇華する (有機化学物辞典, 1985)。	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°C/4°C)	有機化学物辞典, 1985
蒸気密度	2.62 (空気 = 1)	計算値
蒸気圧	0.37 Pa (25°C)	U.S.NLM:HSDB, 2002
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°C)	Dean, 1999
土壌吸着係数	Koc = 3 (推定値)	SRC:PcKocWin, 2002
溶解性	水: 142 g/L (25°C)	SRC:PhysProp, 2002
	アルコール: 可溶、	有機化学物辞典, 1985

	エーテル：ほとんど不溶	
ヘンリー定数	$2.01 \times 10^{-4} \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$ (25°C、推定値)	SRC:HenryWin, 2002
換算係数 (気相、20°C)	1 ppm = 3.17 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0.315 ppm	計算値

4. 製造輸入量・用途情報

2001年度の製造・輸入量は2,116トンと報告されている(経済産業省, 2003)。

用途としては、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、浮遊選鉱剤などが報告されている(化学物質評価研究機構, 2003)。

5. 環境中運命

5.1 大気中での安定性 (表 5-1)

表 5-1 対流圏大気中での反応性

対象	反応速度定数 (cm ³ /分子/秒)	濃度 (分子/cm ³)	半減期
OHラジカル	4.2×10^{-11} (25°C、推定値)	$5 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6$	5~9 時間
オゾン	データなし		
硝酸ラジカル	データなし		

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

5.2 水中での安定性

5.2.1 非生物的分解性

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

a 好氣的生分解性 (表 5-2、表 5-3)

表 5-2 化学物質審査規制法に基づく生分解性試験結果

分解率の測定法	分解率 (%)	判定結果
生物化学的酸素消費量 (BOD) 測定	3	難分解性
全有機炭素 (TOC) 測定	7	
高速液体クロマトグラフ (HPLC) 測定	10	
吸光光度測定	14	

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

出典：通商産業省 (1979) 通商産業公報 (1979年12月25日)

表 5-3 その他の生分解性試験結果

試験方法	被試験物質濃度	試験期間	分解率	出典
クローズドボトル試験、馴化	不明	5日間	8.9%	NAPM, 1974a,b
修正 SCAS 試験 (半連続的活性汚泥法)、馴化	不明	1か月	溶存有機炭素 (DOC) 測定: 20%以上	Broecker et al., 1984; Fischer, 1985; Friesel et al., 1985

b 嫌氣的生分解性

嫌氣的条件下では、下水汚泥を用いたほとんどの試験で生分解しない (Lashen, 1965)。

以上のことから、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はある。

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)。土壌吸着係数 K_{oc} の値 3 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。蒸気圧が 0.37 Pa (25°C) と小さく、水への溶解度が 142 g/L (25°C) と大きく、ヘンリー定数は $2.01 \times 10^{-4} \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$ (25°C) と小さい。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。

以上のことなどから、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と推定される。

5.4 生物濃縮性 (表 5-4)

表 5-4 化学物質審査規制法に基づく濃縮性試験結果

生物種	濃度 (mg/L)	試験期間 (週間)	濃縮倍率	判定結果
コイ	3	6	0.2 未満	濃縮性がない 又は低い
	0.3		2 未満	

出典：通商産業省 (1979) 通商産業公報 (1979年12月25日)

6. 環境中の生物への影響

6.1 水生生物に対する影響

6.1.1 藻類に対する毒性 (表 6-1)

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 EC_{50} が 3.8~10 mg/L であった (Friesel et al, 1984; Geyer et al., 1985)。セレナストラムでは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)。

表 6-1 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 (°C)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
淡水						
<i>Scenedesmus subspicatus</i> (緑藻、セネデスムス)	止水	22	96 時間 EC ₁₀	生長阻害 3 回の平均値 (範囲)	0.42 (0.3-0.6)	Geyer et al., 1985
			96 時間 EC ₅₀		6.8 (4.8-10) (n)	
			96 時間 EC ₁₀	生長阻害 3 回の平均値 (範囲)	0.83 (0.5-1.3)	Friesel et al, 1984
			96 時間 EC ₅₀		4.4 (3.8-4.0) (n)	
<i>Selenastrum capricornutum</i> ¹⁾ (緑藻、セナストラム)	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*

6.1.2 無脊椎動物に対する毒性 (表 6-2)

急性毒性については、淡水種のお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、おオミジンコの 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。

表 6-2 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 (°C)	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⁾ 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)	

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
		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

6.1.3 魚類に対する毒性 (表 6-3)

淡水魚への 48 あるいは 96 時間暴露による LC₅₀ は 100 超~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)。

表 6-3 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 (°C)	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> (フットヘッドミノー)	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

6.2 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、生長(成長)、繁殖などを指標とした試験報告がある。

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。

淡水魚への 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。

以上のことから、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)。

b. 分布、代謝

チオ尿素は、胎盤を容易に通過し (Shepard, 1963)、¹⁴C-チオ尿素 0.05 mg を妊娠後期の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実験では、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、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、胎児組織にも分布した (Slanina et al., 1973)。

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。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)。

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 (α -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、グルタチオン (GSH) の濃度がこの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。このチオ尿素結合タンパク質はマイ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が、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)。

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するヒトの中毒事例を示す。

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 (Zaslawska, 1964)。接触皮膚炎も発生したが、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、525人の患者のうち49人(9.3%)が無顆粒球症1名、白血球減少症4人、体温上昇24人、紅斑9人、蕁麻疹1人、リンパ節腫大1人、筋肉及び関節痛4人、胃消化管の不調17人、その他の症状90人がみられた (Van der Laan and Storrie, 1955)。

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、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)。

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があり (Lewis, 1999)、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、指頭や爪の下に痒みを伴う水疱が反復して発生した。太陽光がその条件をさらに悪化させ、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。

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)、チオ尿素を含む製品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 (表 7-1)

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 ダスト (粒子径 0.8-4.7 μ m) >170	ND
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

出典 : Dieke, 1947; Dieke and Richter, 1945; Landgrebe and Morgan, 1946; GDCh BUA, 1998; MacKenzie and McKenzie, 1943a; McKenzie and McKenzie, 1943b; TNO, 1979c, 1975, 1978, 1977, 1979c; Cronin and Giri, 1974; DuBois, et al., 1947; Giri et al., 1974; Henschler and Meyer, 1962

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 (TNO, 1983a, b; Korte and Greim, 1981)。

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)。

7.3.4 反復投与毒性 (表 7-2)

チオ尿素の反復投与毒性は、マウス、ラットを用いた経口投与による試験報告があるが、1 報告を除き、1950 年以前の報告で対照群が設定されていない試験、試験内容の詳細な記載がないもの等が含まれる。吸入暴露による試験報告はない。比較的最近実施されたラットを用いた飲水投与試験では、最高投与濃度 2.5 ppm (雄: 1.73 mg/kg、雌:2.65 mg/kg)で雌雄いずれにも影響はみられなかった (Hazleton Laboratories, 1987)。影響のみられた試験報告のうち、複数の試験で甲状腺への影響が報告されており、標的器官と考えられる。以下に常用な試験報告を記載する。

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)。本評価書では、チオ尿素の NOAEL を甲状腺濾胞の過形成がみられない 500 ppm (35 mg/kg/日)と判断した。

よって、チオ尿素の反復経口投与毒性の NOAEL は甲状腺濾胞の過形成がみられない 500 ppm (35 mg/kg/日) (Fitzhugh & Nelson, 1948) である。

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 (表 7-3)

チオ尿素の生殖・発生毒性に関しては、妊娠マウス、妊娠ラットへの経口投与により、胎児、新生児における甲状腺の過形成(Balogh and Kertai 1976)、胎児の中枢及び末梢神経系、骨格、眼への影響(Kern et al., 1980)、生後の聴覚性反射、甲状腺機能への影響(Schneider and Golden, 1987)が報告されている。胎児、児動物への影響に関して、NOAELを推定可能な試験報告はない。

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 ラット	経口 (強制)	妊娠10日 (単回) 妊娠12又 は14日目 (単回)	1,000mg/kg (母動物に対 する毒性発 現量)	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. (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).	Teramoto et al., 1981
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 (表 7-4～表 7-6)

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> (λ)	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	チャイニーズハムスター V79 細胞 HGPRT 座	760	+	+ ^w	Ziegler-Skylakakis et al., 1985
遺伝子突然変異	マウスリンフォーマ細胞 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	チャイニーズハムスター CHL 細胞	2,000	—	ND	Ishidate, 1988
<i>umu</i> 試験(SOS 反応)	<i>Salmonella typhimurium</i> TA 1535/pSK1002	1,670	—	—	Nakamura et al., 1987
		2,280	+	ND	Sina et al., 1983
DNA 1 本鎖切断	ラット肝細胞	1,250	—	ND	Fautz et al., 1991
		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)経由復帰突然変異	<i>Salmonella typhimurium</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	シヨウジヨウバエ zest-white 座	7.6 μ g/mL 餌	+	Batiste-Alentorn et al., 1991
体細胞突然変異	シヨウジヨウバエ w/w ⁺ 座	38 μ g/mL 餌	+ ^w	Vogel & Nivard 1993
体細胞突然変異	シヨウジヨウバエ white-ivory system	152 μ g/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
細菌	-	-/+ ^w	ND
カビ/酵母/植物	ND	-	+
昆虫	ND	+	ND
培養細胞	+	+	-
哺乳動物 (<i>in vivo</i>)	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 (表 7-7、表 7-8)

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 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

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ろ胞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。

表 7-8 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匹	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匹 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例/20例) 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 例, 腺腫+がん 1 例, 腺腫+がん+胎 児性腺腫 2 例) 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		甲状腺ろ胞腫瘍: 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 方 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, 5000, 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
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

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4匹 21-26日齢	8mg/kgのDEN(ニトロソジェチル 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

** $p < 0.01$

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。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。

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。

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ろ胞の過形成を指標とした NOAEL を 35 mg/kg/日と判断した。

生殖・発生毒性に関しては、妊娠マウス、妊娠ラットへの経口投与により、胎児、新生児における甲状腺の過形成、胎児の中枢及び末梢神経系、骨格、眼への影響(Kern et al., 1980)、生後の聴覚性反射、甲状腺機能への影響が報告されている。胎児、児動物への影響に関して、NOAEL を推定可能な試験報告はない。

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ろ胞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) Infuence 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 carcino-genic 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 steedhead 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 *Scerotium 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 compa-rative study on selected chemical carcinogens for chromosome malsegregation, mitotic crossing-over and forward mutation induction in *Aspergillus nidulans*. *Mutat. Res.*, **172**, 139-149. (GDCh 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, McGaw-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 sensitivieity 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)

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、キー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。

- 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 und 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 1 und 2 des Chemikaliengesetzes – Teil IV. - UFOPLAN- Nr. 10604 011/08. FV (Forschungsvorhaben) (1991) “Bewertung von organischen Wassergefährdenden Stoffe Teil II ” 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 reticulatus* 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 subspicatus*: 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 nitrifikation. 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. Wochschr.*, **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 [¹⁴C]-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* revised., 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 sensitivity 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., Boltz, 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 penicillinum 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 MacKenzie, 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. II, 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 Stoffwirkungen 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. Abschlus seminar am 17./18.01.1985: Auswertung und Übersicht über die durchgeführten Okotoxikologischen Prüfungen : Algentest 72-96 h; Fischttest 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 responsto 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 intra- chromosomal 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 II. 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. (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)

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_ind4.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.

CERI 有害性評価書 チオ尿素

平成 18 年 3 月 1 日 発行

編集 財団法人化学物質評価研究機構
安全性評価技術研究所

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

無断転載を禁じます。