

リスク評価書（案） （有害性評価部分）

チオ尿素 (Thiourea)

目 次

本文	1
別添1 有害性総合評価表	7
別添2 有害性評価書	11

1 1 物理化学的性質

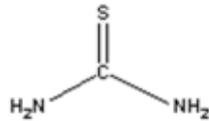
2 (1) 化学物質の基本情報

3 名 称：チオ尿素

4 別 名：THIOUREA、Thiocarbamide、Isothiourea

5 化学式：CH₄N₂S (H₂NCSNH₂ ≡ HNC₂SHNH₂)

6 構造式：



8 分子量：76.1

9 CAS番号：62-56-6

10 労働安全衛生法施行令別表9(名称等を通知すべき有害物)第340号

11

12 (2) 物理的・化学的性状

外観：白色の結晶または粉末

比重 (水=1)：1.4

沸点：データなし。

蒸気圧：データなし。

蒸気密度 (空気=1)：データなし。

融点：182℃

引火点 (C.C.)：データなし。

発火点：データなし。

爆発限界 (空气中)：データなし。

溶解性 (水)：溶ける。

オクタノール/水分配係数 log Pow：-2.38/-0.95

換算係数：

1 ppm = 3.11 mg/m³ (25℃)

1 mg/m³ = 0.32 ppm (25℃)

13

14 (3) 生産・輸入量、使用量、用途

15 製造輸入量：5,914 t (2017年度)

16 用途：医薬品 (サルファチアゾール、チオウラシル、メチオニン、その他)、チオグリ
17 コール酸アンモン (コールドパーマ用剤)、写真薬、金属防錆剤、ゴム薬品、農
18 薬 (発芽ホルモン)、殺そ剤 (サルファナフチルチオ尿素)、界面活性剤、メッキ
19 薬品、繊維および紙の樹脂加工剤、合成樹脂用 (成型品および塗料、とくに紫
20 外線透過防止性樹脂)、フマル酸製造触媒、各種有機合成用

21 製造業者：堺化学工業、日本化学工業 販売＝三井化学ファイブ

22

23 2 有害性評価の結果 (別添1及び別添2参照)

24 (1) 発がん性

25 ○ ヒトに対する発がん性が疑われる

26 根拠：ヒトにおける発がん性の報告はない。動物試験において、甲状腺および他臓器にお
27 ける発がんが報告する試験が報告されているが、実施された試験はいずれも群内匹
28 数が少ない、被験物質摂取量が不明等の不十分な内容であり、現行の毒性ガイドラ
29 インに準じておらず、発がん性の評価は困難である。

30

31 (各評価区分)

32 IARC : 3 (ヒト発がん性について分類できない) (設定年 2001)
33 根拠 : ヒトにおけるデータはないことから、ヒトにおいてチオ尿素の発がん性の不十分な
34 証拠があるとされた。実験動物では、マウスのいくつかの系統を用いた 4 つの初期
35 の試験において、チオ尿素の投与経口で甲状腺の過形成 (甲状腺腫瘍ではない) が報
36 告された。チオ尿素を経口投与したラットでは、甲状腺濾胞細胞腺腫およびがん、
37 あるいは肝細胞腺腫、あるいは外耳道皮脂腺 (ジンバル腺) または瞼板腺 (マイボーム
38 腺) の腫瘍の発生率増加が報告された。しかし、これらの研究はそれぞれに欠点があり、
39 腫瘍部位に関して試験間に一致がみられていない。ラットの 5 つイニシエー
40 ション・プロモーション試験で、チオ尿素は、N-ニトロソビス (2-ヒドロキシプロ
41 ピル) アミンのイニシエーションによる甲状腺濾胞細胞腫瘍を促進した。以上より実
42 験動物においてチオ尿素の発がん性の限定的な証拠があるとされた。

43
44 産衛学会 : 2B (ヒトに対しておそらく発がん性があると判断できる) (設定年 2015)
45 EU CLP : 2 (ヒトへの発がん性があると見なされる物質)
46 NTP 14th : R (合理的にヒト発がん性因子であることが予想される) (設定年 1983)
47 ACGIH : 情報なし
48 DFG : 3B (設定年 1988)

49
50 閾値の有無 : あり
51 根拠 : 「遺伝毒性」の判断を根拠とする。
52 (参考)

53 閾値ありの場合
54 LOAEL = 5 mg/kg (飼料中濃度 0.01% = 5 mg/kg 体重/日として換算)
55 根拠 : Osborn-Mendel ラット (18 匹/群) にチオ尿素を 0、0.01、0.025、0.05、0.1、0.25、
56 0.5、1% (0、5、12.5、25、50、125、250、500 mg/kg/日) を含む飼料を 2 年間与
57 えた試験で、0.25% 以上の群は 17 ヶ月までに全数死亡したが、0.01~0.1% 群で 2
58 年後まで生存していた 29 匹中 14 匹で肝腫瘍の発生を認めた。17 ヶ月までに死亡
59 したラットのうち 1 匹で肝腫瘍の発生がみられたが、対照群での発生はみられな
60 かった (0/18)。

61
62 不確実係数 UF = 1,000
63 根拠 : 種差 (10)、LOAEL→NOAEL 変換 (10)、がんの重大性 (10)
64 評価レベル = 0.01 ppm (0.04 mg/m³)
65 計算式 : 5 mg/kg × 7/5 × 60 kg/10 m³ × 1/1,000 = 0.04 mg/m³ (0.01 ppm)

66
67 発がんの定量的リスク評価 : 吸入ばく露については調査した範囲内では報告は得られてい
68 ない。

69
70 (2) 発がん性以外の有害性
71 ○急性毒性

- 72 致死性
- 73 ラット
- 74 吸入毒性：LC₅₀ = >195 mg/m³ (4h) ミスト (10%溶液)
- 75 >170 mg/m³ (4h) ダスト (粒子径 0.8-4.7μm)
- 76 経口毒性：LD₅₀ = 125~1,830 mg/kg体重
- 77 マウス
- 78 吸入毒性：LC₅₀ = 報告なし
- 79 経口毒性：LD₅₀ = 約1,000 mg/kg体重
- 80 ウサギ
- 81 吸入毒性：報告なし
- 82 経口毒性：LD₅₀ = 10,000 mg/kg体重
- 83 経皮毒性：LD₅₀ = >2,800 mg/kg体重
- 84
- 85 健康影響
- 86 ・ ヒトの最小致死量は 147 mg/kg である。
- 87 ・ 動物試験において、致死用量での死亡は肺水腫が原因であり、生存動物には胸水がみ
- 88 られた。
- 89 ・ 中毒量のチオ尿素は、ラットで高血糖、糖尿、多尿、および肝グリコーゲン値の低下
- 90 を引き起こす。
- 91 ・
- 92 ○皮膚刺激性／腐食性：あり
- 93 根拠：
- 94 ・ ウサギの無傷の剃毛皮膚に、不希釈チオ尿素を24 時間ばく露したところ、軽度の浮腫
- 95 を伴った軽度～顕著な紅斑がみられた。
- 96
- 97 ○眼に対する重篤な損傷性／刺激性：あり
- 98 根拠：
- 99 ・ チオ尿素が眼に付くと発赤を生じることがある。
- 100 ・ ウサギの眼の結膜にチオ尿素 100 mg の適用では、発赤および腫脹が認められた。
- 101 ・ チオ尿素 10% (w/w)水溶液の眼への単回投与では、反応はなく耐性が示された。
- 102
- 103 ○皮膚感作性：あり
- 104 根拠：
- 105 ・ チオ尿素の化合物を 423 人にパッチテストした結果、5 人でアレルギーが誘発され
- 106 た。
- 107 ・ 体温の上昇が、チオ尿素を用いた治療の直後にほとんど発生し、治療の終了後に退行
- 108 した。チオ尿素を用いた治療の開始から 7 から 14 日後に発生する発熱発作は、感作性
- 109 によるもので皮膚反応である。
- 110
- 111 ○呼吸器感作性：情報なし

112
113 ○反復投与毒性（生殖毒性／遺伝毒性／発がん性／神経毒性は別途記載）

114 （ヒト疫学調査結果）

115 LOAEL= 0.19 ppm (0.6 mg/m³)

116 根拠：ロシアにおけるチオ尿素生産工場作業員の調査で、甲状腺機能低下の徴候が認めら
117 れた。調査の対象は、ばく露した作業員45人と非ばく露コントロール20人であ
118 る。チオ尿素の大気濃度は0.6～12 mg/m³と報告されている。作業員のばく露期間
119 は9.5 ± 1.1年で、73%は最低5年間のばく露、54.5%は40歳以上であった。ば
120 く露した作業員の甲状腺ホルモンT4 およびT3の濃度は、コントロールより有意
121 に低かった（T4：78.0 ± 5.2 対109.4 ± 2.0 nmol/L、P < 0.05、T3：1.2 ± 0.
122 1 対3.8 ± 0.1 nmol/L、P < 0.001）。ばく露作業員45人中17人に、甲状腺過形
123 成が認められ、T4 およびT3濃度はそれぞれ80.6 ± 1.8 および0.9 ± 0.1 nmol/
124 Lであった。

125
126 評価レベル = 0.019 ppm (0.06 mg/m³)

127 計算式：0.19 ppm × 1/10 (LOAEL から NOAEL) = 0.019 ppm

128
129 （動物試験結果）

130 NOAEL = 12.5 mg/kg 体重/日

131 根拠：Osborn-Mendel ラット（雌雄各 18 匹/群）にチオ尿素 0、0.01、0.025、0.05、0.1、
132 0.25、0.5、1%を含む飼料を 2 年間与えた試験で、0.25%以上の群で体重増加の
133 抑制を認め、17 ヶ月までに 0.25%以上の群の全数が死亡した。甲状腺の腫大は
134 0.25%以上の群で認められ、甲状腺重量の有意な増加は 0.1%以上の群、甲状腺濾
135 胞の過形成は 0.05%以上の群で用量に依存してみられた。肝臓では 0.1%以上の群
136 で肝細胞の肥大、構造の不規則化、胆管増生、肝細胞の空胞化や硝子様変性がみ
137 られた。また、0.25%以上の群の脾臓で萎縮やうっ血、ヘモジデリン沈着、副腎
138 皮質でうっ血と萎縮、腎尿管で石灰化した円柱、精子形成の低下または休止、
139 骨成長（骨端線）の低下、骨髄の発育不全などもみられた。環境省は NOAEL を
140 0.025% (12.5 mg/kg/日)としている。

141
142 不確実係数 UF = 10

143 根拠：種差 (10)

144 評価レベル = 3.4 ppm (10.5 mg/m³)

145 計算式：12.5 mg/kg/日 × 7/5 × 60 kg/10 m³ × 1/10 (種差) = 10.5 mg/m³ (3.4 ppm)

146
147 ○生殖毒性：判断できない

148 根拠：チオ尿素は胎盤を通過し、胎児の甲状腺に蓄積し、肥大させる。また、妊娠動物へ
149 の投与により奇形の発現（胎児の中樞神経系や骨格）や吸収胚が増加したとの報告
150 がある。したがって、チオ尿素の胎児毒性は、甲状腺機能障害と関連するものと考え
151 えられるが、いずれの報告も実験の内容や規模が明確でないことから、生殖毒性が

あるとは判断できなかった。

(参考)

NOAEL = 50 mg/kg 体重/日 (飼料中濃度 0.1% = 50 mg/kg 体重/日として換算)

根拠: Osborn-Mendel ラット (雌雄各 18 匹/群)にチオ尿素 0、0.01、0.025、0.05、0.1、0.25、0.5、1%を含む飼料を 2 年間で与えた試験で、0.25%以上の群で精子形成の低下または休止がみられた。

不確実係数 UF = 10

根拠: 種差 (10)

評価レベル = 13.4 ppm (42 mg/m³)

計算式: 50 mg/kg/日 × 7/5 × 60 kg/10 m³ × 1/10 (種差) = 42 mg/m³ (13.4ppm)

○遺伝毒性: なし。

根拠: *In vitro*試験において、細菌を用いた遺伝子突然変異試験等のほとんどで陰性であった。酵母を用いた遺伝子突然変異試験および遺伝子組換え試験ではその多くで陽性であった。哺乳類細胞を用いた試験では、DNA鎖切断試験の一部で陽性、不定期DNA合成試験および姉妹染色分体交換試験で陰性、TK試験およびHPRT試験では陽性と陰性の結果が得られた。小核試験および宿主経路試験では陽性であったが、染色体異常試験では陰性であった。*In vivo*試験においては、ショウジョウバエの体細胞突然変異試験で陽性であったが、ラット小核試験では陰性であった。

○神経毒性: 報告なし

(3) 許容濃度等

ACGIH TLV-TWA, TLV-STEL: 設定なし

日本産業衛生学会: 設定なし

DFG MAK: 設定なし

NIOSH REL: 設定なし

OSHA: 設定なし

UK: 設定なし

AIHA: 設定なし

(4) 評価値

○一次評価値: 0.019 ppm (0.06 mg/m³)

発がん性については、動物試験において限定的なデータはあるが、人における発がん性の報告はない。発がん性以外の毒性について、ヒト職業ばく露における甲状腺機能低下の最小毒性量(LOAEL)から不確実係数を考慮して算定した評価レベルを一次評価値とした。

※一次評価値: 労働者が勤労生涯を通じて週 40 時間、当該物質にばく露した場合に、それ以下のばく露については健康障害に係るリスクは低いと判断する濃度。

192
193
194
195
196
197
198
199
200
201

○二次評価値：情報なし

調査した範囲で許容濃度等を設定、勧告している機関はなかった。構造的に類似した化学物質である尿素については AIHA が 8hr TWA 10 mg/m³ (チオ尿素換算 12.7 mg/m³) としている。

※二次評価値：労働者が勤労生涯を通じて週 40 時間、当該物質にばく露した場合にも、当該ばく露に起因して労働者が健康に悪影響を受けることはないであろうと推測される濃度で、これを超える場合はリスク低減措置が必要。「リスク評価の手法」に基づき、原則として日本産業衛生学会の許容濃度又は ACGIH のばく露限界値を採用している。

有害性総合評価表

物質名：チオ尿素

有害性の種類	評価結果
ア 急性毒性	<p><u>致死性</u></p> <p>ラット 吸入毒性：LC₅₀ = >195 mg/m³ (4h) ミスト (10%溶液) >170 mg/m³ (4h) ダスト (粒子径 0.8-4.7μm) 経口毒性：LD₅₀ = 125~1,830 mg/kg 体重</p> <p>マウス 経口毒性：LD₅₀ = 約 1,000 mg/kg 体重</p> <p>ウサギ 経口毒性：LD₅₀ = 10,000 mg/kg 体重 経皮毒性：LD₅₀ = >2,800 mg/kg 体重</p> <p><u>健康影響</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ヒトの最小致死量は 147 mg/kg である。 ・ 動物試験において、致死用量での死亡は肺水腫が原因であり、生存動物には胸水がみられた。 ・ 中毒量のチオ尿素は、ラットで高血糖、糖尿、多尿、および肝グリコーゲン値の低下を引き起こす。
イ 刺激性/ 腐食性	<p>皮膚刺激性/腐食性：あり</p> <p>根拠：・ウサギの無傷の剃毛皮膚に、不希釈チオ尿素を 24 時間ばく露したところ、軽度の浮腫を伴った軽度～顕著な紅斑がみられた。</p> <p>眼に対する重篤な損傷性/刺激性：あり</p> <p>根拠：・チオ尿素が眼に付くと発赤を生じることがある。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ウサギの眼の結膜にチオ尿素 100 mg の適用では、発赤および腫脹が認められた。 ・チオ尿素 10% (w/w)水溶液の眼への単回投与では、反応はなく耐性が示された。
ウ 感作性	<p>皮膚感作性：あり</p> <p>根拠：・チオ尿素の化合物を 423 人にパッチテストした結果、5 人でアレルギーが誘発された。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・体温の上昇が、チオ尿素を用いた治療の直後にほとんど発生し、治療の終了後に退行した。チオ尿素を用いた治療の開始から 7 から 14 日後に発生する発熱発作は、感作性によるもので皮膚反応である。 <p>呼吸器感作性：報告なし。</p>

有害性の種類	評価結果
<p>エ 反復投与毒性（生殖毒性/遺伝毒性/発がん性/神経毒性は別途記載）</p>	<p>（ヒト疫学調査結果） LOAEL= 0.19 ppm (0.6 mg/m³) 根拠： ロシアにおけるチオ尿素生産工場作業員の調査で、甲状腺機能低下の徴候が認められた。調査の対象は、ばく露した作業員 45 人と非ばく露コントロール 20 人である。チオ尿素の大気濃度は 0.6～12 mg/m³ と報告されている。作業員のばく露期間は 9.5 ± 1.1 年で、73%は最低 5 年間のばく露、54.5%は 40 歳以上であった。ばく露した作業員の甲状腺ホルモン T4 および T3 の濃度は、コントロールより有意に低かった（T4: 78.0 ± 5.2 対 109.4 ± 2.0 nmol/L、P<0.05、T3: 1.2 ± 0.1 対 3.8 ± 0.1 nmol/L、P<0.001）。ばく露作業員 45 人中 17 人に、甲状腺過形成が認められ、T4 および T3 濃度はそれぞれ 80.6 ± 1.8 および 0.9 ± 0.1 nmol/L であった。</p> <p>評価レベル = 0.019 ppm (0.06 mg/m³) 計算式： 0.19 ppm × 1/10 (LOAEL から NOAEL) = 0.019 ppm</p> <p>（動物試験結果） NOAEL = 12.5 mg/kg 体重/日 根拠： Osborn-Mendel ラット（雌雄各 18 匹/群）にチオ尿素 0、0.01、0.025、0.05、0.1、0.25、0.5、1%を含む飼料を 2 年間与えた試験で、0.25%以上の群で体重増加の抑制を認め、17 ヶ月までに 0.25%以上の群の全数が死亡した。甲状腺の腫大は 0.25%以上の群で認められ、甲状腺重量の有意な増加は 0.1%以上の群、甲状腺濾胞の過形成は 0.05%以上の群で用量に依存してみられた。肝臓では 0.1%以上の群で肝細胞の肥大、構造の不規則化、胆管増生、肝細胞の空胞化や硝子様変性がみられた。また、0.25%以上の群の脾臓で萎縮やうっ血、ヘモジデリン沈着、副腎皮質でうっ血と萎縮、腎尿細管で石灰化した円柱、精子形成の低下または休止、骨成長（骨端線）の低下、骨髄の発育不全などもみられた。環境省は NOAEL を 0.025% (12.5 mg/kg/日)としている。</p> <p>不確実係数 UF = 10 根拠： 種差 (10) 評価レベル = 3.4 ppm (10.5 mg/m³) 計算式： 12.5 mg/kg/日 × 7/5 × 60 kg/10 m³ × 1/10 (種差) = 10.5 mg/m³ (3.4 ppm)</p>
<p>オ 生殖毒性</p>	<p>生殖毒性： 判断できない 根拠： チオ尿素は胎盤を通過し、胎児の甲状腺に蓄積し、肥大させる。また、妊娠動物への投与により奇形の発現（胎児の中樞神経系や骨格）や吸収胚が増加したとの報告がある。したがって、チオ尿素の胎児毒性は、甲状腺機能障害と関連</p>

有害性の種類	評価結果
	<p>するものと考えられるが、いずれの報告も実験の内容や規模が明確でないことから、生殖毒性があるとは判断できなかった。</p> <p>(参考)NOAEL = 50 mg/kg 体重/日 (飼料中濃度 0.1% = 50 mg/kg 体重/日として換算)</p> <p>根拠： Osborn-Mendel ラット (雌雄各 18 匹/群)にチオ尿素 0、0.01、0.025、0.05、0.1、0.25、0.5、1%を含む飼料を 2 年間で与えた試験で、0.25%以上の群で精子形成の低下または休止がみられた。</p> <p>不確実係数 UF = 10</p> <p>根拠：種差 (10)</p> <p>評価レベル = 13.4 ppm (42 mg/m³)</p> <p>計算式：50 mg/kg/日 × 7/5 × 60 kg/10 m³ × 1/10 (種差) = 42 mg/m³ (13.4ppm)</p>
カ 遺伝毒性	<p>遺伝毒性：なし</p> <p>根拠： <i>In vitro</i> 試験において、細菌を用いた遺伝子突然変異試験等のほとんどで陰性であった。酵母を用いた遺伝子突然変異試験および遺伝子組換え試験ではその多くで陽性であった。哺乳類細胞を用いた試験では、DNA 鎖切断試験の一部で陽性、不定期 DNA 合成試験および姉妹染色分体交換試験で陰性、TK 試験および HPRT 試験では陽性と陰性の結果が得られた。小核試験および宿主経路試験では陽性であったが、染色体異常試験では陰性であった。<i>In vivo</i> 試験においては、ショウジョウバエの体細胞突然変異試験で陽性であったが、ラット小核試験では陰性であった。</p> <p>他機関の評価：遺伝毒性なし：CICAD</p>
キ 発がん性	<p>発がん性： ヒトに対する発がん性が疑われる</p> <p>根拠：ヒトにおける発がん性の報告はない。動物試験において、甲状腺および他臓器における発がんが報告する試験が報告されているが、実施された試験はいずれも群内匹数が少ない、被験物質摂取量が不明等の不十分な内容であり、現行の毒性ガイドラインに準じておらず、発がん性の評価は困難である。</p> <p>(参考)</p> <p>閾値の有無：あり</p> <p>根拠：カ項「遺伝毒性」の判断を根拠とする。</p> <p>LOAEL = 5 mg/kg (飼料中濃度 0.01% = 5 mg/kg 体重/日として換算)</p> <p>根拠： Osborn-Mendel ラット (18 匹/群)にチオ尿素を 0、0.01、0.025、0.05、0.1、0.25、0.5、1% (0、5、12.5、25、50、125、250、500 mg/kg/日)を含</p>

有害性の種類	評価結果
	<p>む飼料を2年間で与えた試験で、0.25%以上の群は17ヵ月までに全数死亡したが、0.01~0.1%群で2年後まで生存していた29匹中14匹で肝腫瘍の発生を認めた。17ヵ月までに死亡したラットのうち1匹で肝腫瘍の発生がみられたが、対照群での発生はみられなかった(0/18)。</p> <p>不確実係数 UF = 1,000 根拠：種差(10)、LOAEL→NOAEL変換(10)、がんの重大性(10) 評価レベル = 0.01 ppm (0.04 mg/m³) 計算式：5 mg/kg × 7/5 × 60 kg/10 m³ × 1/1,000 = 0.04 mg/m³ (0.01 ppm)</p>
ク 神経毒性	神経毒性：報告なし
ケ 許容濃度の設定	ACGIH TLV-TWA, TLV-STEL: 設定なし 日本産業衛生学会：設定なし DFG MAK：設定なし NIOSH REL：設定なし OSHA：設定なし UK：設定なし AIHA：設定なし

有害性評価書

203
204
205
206
207
208
209
210
211
212
213
214
215
216
217
218
219
220
221
222
223
224
225
226
227
228
229
230
231
232
233
234
235
236

物質名：チオ尿素

1. 化学物質の同定情報 (ICSC 2005)

名称：チオ尿素

別名：THIOUREA、Thiocarbamide、Isothiourea

化学式： $\text{CH}_4\text{N}_2\text{S}$ ($\text{H}_2\text{NCSNH}_2 \rightleftharpoons \text{HNCSNH}_2$)

分子量：76.1

CAS 番号：62-56-6

労働安全衛生法施行令別表 9 (名称を通知すべき有害物) 第 340 号

2. 物理化学的情報

(1) 物理化学的性状 (ICSC 2005)

外観：白色の結晶または粉末

比重 (水=1)：1.4

沸点：データなし。

蒸気圧：データなし。

蒸気密度 (空気=1)：データなし。

融点：182°C

引火点 (C.C.)：データなし。

発火点：データなし。

爆発限界 (空气中)：データなし。

溶解性 (水)：溶ける。

オクタノール/水分配係数 $\log P_{ow}$ ：-2.38/-0.95

換算係数：

1 ppm = 3.11 mg/m³ (25°C)

1 mg/m³ = 0.32 ppm (25°C)

(2) 物理的・化学的危険性 (ICSC 2005)

ア 火災危険性：可燃性。火災時に刺激性もしくは有毒なフェームやガスを放出する。

イ 爆発危険性：アクロレインと接触すると火災および爆発の危険性がある。

ウ 物理的危険性：データなし。

エ 化学的危険性：加熱すると分解し、有毒なフェーム (窒素酸化物、イオウ酸化物) を生じる。アクロレイン、強酸、強力な酸化剤と激しく反応する。

3. 生産・輸入量/使用量/用途 (化工日 2016)

製造・輸入量：4,681 t (経産省 平成 26 年度)

用途：医薬品 (サルファチアゾール、チオウラシル、メチオニン、その他)、チオグリコール酸アンモン (コールドパーマ用剤)、写真薬、金属防錆剤、ゴム薬品、農薬 (発芽ホルモン)、殺そ剤 (サルファナフチルチオ尿素)、界面活性剤、メッキ薬品、繊維および紙の樹脂加工剤、合成樹脂用 (成型品および塗料、とくに紫外線透過防止性樹脂)、フマル酸製造触媒、各種有機合成用

製造業者：堺化学工業、日本化学工業 販売＝三井化学ファイン

4. 健康影響

【体内動態 (吸収・分布・代謝・排泄)】

吸収・排泄

- ・ ヒトにおいて、チオ尿素は消化管から吸収される。100 mg/kg の単回経口投与では 24 時間以内に血液から完全に消失した。15%は腸管内で代謝され、30~50%は他の器官および体液

- 237 に存在し、残り (約 30%)は、尿中にチオ尿素として排泄された (IARC 2001)。
- 238 ・ ヒトに単回投与された 28.57mg/kg 体重のチオ尿素は、48 時間以内に尿へと完全に排泄され
- 239 る一方、30 分以内に血中ピーク濃度に達した (CICAD 2003; NIHS 2007)。
- 240 ・ ヒトに 1,000 mg のチオ尿素を経口投与した試験で、48 時間で投与量の 75% (60~81%)が尿
- 241 中に排泄されたが、その 90%は 24 時間後までに排泄されたものであった。また、投与後 3 日
- 242 間の糞中からチオ尿素は検出されなかった。ヒトに 200 mg のチオ尿素を経口投与した結果、
- 243 チオ尿素は 15 分後には血液中に現れて 30 分後にピーク濃度に達し、48 時間後には血液中
- 244 で不検出となった。また、チオ尿素は投与 30 分後の尿中に既にあり、48 時間後には尿中か
- 245 ら検出されなくなったが、尿中排泄量のほとんどが 24 時間以内に排泄されたものであった
- 246 (環境省 2015)。
- 247 ・ ラットに ³⁵S でラベルしたチオ尿素 1 mg を腹腔内投与した結果、48 時間で投与した放射活
- 248 性の 98%以上が尿中に排泄され、糞中排泄はわずかであり、尿由来の汚染の可能性も考えら
- 249 れた。呼気中には放射活性は排泄されなかった。尿中放射活性のほぼすべてが未変化のチオ
- 250 尿素であり、尿中放射活性の 6.2%が無機硫酸、5.9%がエーテル硫酸であった。6 時間後の
- 251 体内の放射活性は甲状腺で最も高く (腎臓や肝臓、肺などよりも約 10 倍)、甲状腺の放射活
- 252 性は 24、48、72 時間後も 6 時間後の 74%、48%、43%が残留し、体内の平均濃度よりも約
- 253 30 倍、55 倍、47 倍も高かった (環境省 2015)。

254 分布

- 255 ・ マウスに ¹⁴C でラベルしたチオ尿素 0.05 mg を静脈内投与し、全身オートラジオグラフィー
- 256 により体内分布を調べた結果、甲状腺の放射活性は 5 分後という早い時間で体内の平均濃度
- 257 よりも高くなり、その後 (4 日間)も他の臓器に比べて高いままであった。高い放射活性は大
- 258 動脈や大静脈の血管壁、副腎皮質、乳腺、肝臓、肺、腎臓にもみられ、これらの部位では 24
- 259 時間持続した。また、高い放射活性は胎児の甲状腺でもみられたが、胎児の他の組織や胎盤
- 260 では母体血の放射活性を超えることはなかった (環境省 2015)。
- 261 ・ ラットに ¹⁴C でラベルしたチオ尿素 0.16 mg/kg を経口投与した結果、24 時間で投与した放
- 262 射活性の 74.5%が尿中に、1.5%が糞中に、2.3%が呼気中に排泄された。0.16 mg/kg を静脈
- 263 内投与した場合にも 24 時間で投与した放射活性の 77.1%が尿中に、2.0%が糞中に、2.6%が
- 264 呼気中に排泄され、経口投与と静脈内投与ではほぼ同様の結果であった。また、0.16、160 mg/kg
- 265 を静脈内投与した結果、血漿中の放射活性はタンパク質やペプチドのような高分子と共有結
- 266 合することが示され、血漿中放射活性の消失半減期 (第 2 相)は 0.16 mg/kg 群で 0.69 時間、
- 267 160 mg/kg 群で 7.0 時間であり、投与量の増加に伴って半減期も大きく増加した。60 分後
- 268 の放射活性は 0.16 mg/kg 群では肺、胸腺、ハーダー腺で非常に高かったが、160 mg/kg 群
- 269 では全身にほぼ均一に分布していた (環境省 2015)。

270

271 代謝

- 272 ・ 肝のミクロソームでは、フラビン含有モノオキシゲナーゼ (FMO)がチオ尿素の S-酸化を触
- 273 媒し、反応性の求電子性ホルムアミジンスルフェン酸およびホルムアミジンスルフィン酸を
- 274 生成する (図 1)。チオ尿素の酸化は無処理ラット肝臓でもみられる。グルタチオンが存在す
- 275 ると、*in vivo* および *in vitro* の両方でホルムアミジンスルフェン酸は速やかにチオ尿素に還
- 276 元され、同時にグルタチオンジスルフィドが生成される (CICAD 2003; NIHS 2007)。
- 277 ・ ヨウ素またはヨウ化物と過酸化水素の存在下でチオ尿素は甲状腺ペルオキシダーゼによって

278 酸化されて二硫化ホルムアミジンとなるが、この物質は不安定で、pH3.0 を超えると分解し
 279 てチオ尿素とシアナミド、イオウを生成する。チオ尿素およびシアナミドはどちらも甲状腺
 280 ペルオキシダーゼを阻害することが、*in vitro* と *in vivo* で示された（環境省 2015）。

281

282

283

284

285

286

287

288

289

290

291

292

293

294

295

296

297

298

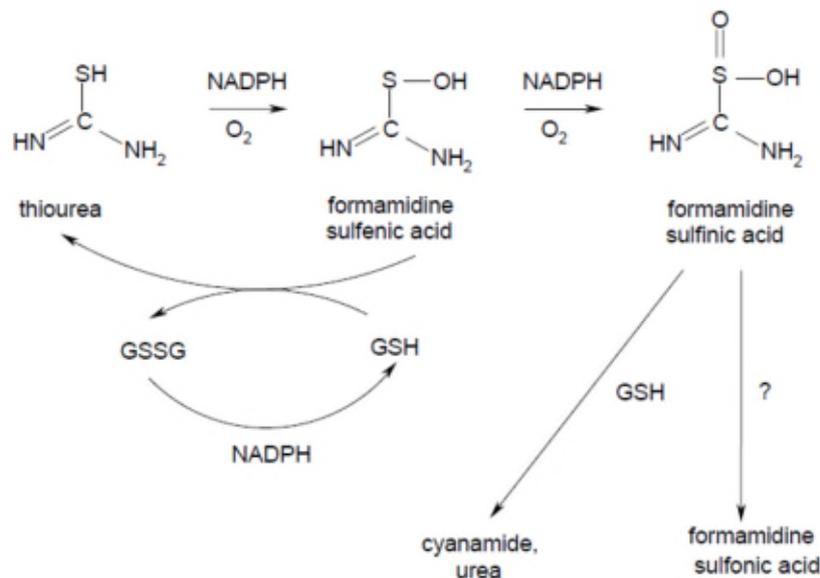


Fig. 1: Metabolism of thiourea by the microsomal FAD-dependent monooxygenase (Ziegler, 1978).
 [GSSG = oxidized glutathione, GSH = reduced glutathione, NADPH = reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate]

図1. チオ尿素の代謝 (CICAD 2003)

299 (1) 実験動物に対する毒性

300 ア 急性毒性

301 致死性

302 実験動物に対するマウス、ラットおよびウサギの急性毒性試験結果を以下にまとめる
 303 (環境省 2015) (CICAD 2003) (NITE 2005)。

	マウス	ラット	ウサギ
吸入、LC ₅₀	情報なし	>195 mg/m ³ (4h) ミスト (10%溶液) >170 mg/m ³ (4h) ダスト (粒子径 0.8~4.7μm)	情報なし
経口、LD ₅₀	約 1,000 mg/kg 体重	125~1,830 mg/kg 体重	10,000 mg/kg 体重
経皮、LD ₅₀	情報なし	情報なし	>2,800 mg/kg 体重

304

305

健康影響

306 • 動物試験において、致死用量での死亡は肺水腫が原因であり、生存動物には胸水がみら
 307 れた (CICAD 2003; NIHS 2007) (MAK 1990)。

308 • 中毒量のチオ尿素は、ラットで高血糖、糖尿、多尿、および肝グリコーゲン値の低下を
 309 引き起こす (CICAD 2003; NIHS 2007) (MAK 1990)。

310

311 イ 刺激性および腐食性

- 312 ・ウサギの無傷の剃毛皮膚に、不希釈チオ尿素を 24 時間ばく露したところ、軽度の浮腫
313 を伴った軽度～顕著な紅斑がみられた (CICAD 2003; NIHS 2007)。
314 ・チオ尿素 10% (w/w)水溶液の眼への単回投与では、反応はなかった (CICAD 2003;
315 NIHS 2007)。
316 ・ウサギの眼の結膜にチオ尿素 100 mg の適用では、発赤 (ドレイズスコア 1～2)および腫
317 脹 (ドレイズスコア 1～2)が認められた (CICAD 2003; NIHS 2007)。

318

319 ウ 感作性

- 320 ・モルモットマキシマイゼーション法 (GPMT)での皮膚感作性試験の結果、チオ尿素は陰
321 性を示した (CICAD 2003; NIHS 2007)。

322

323 エ 反復投与毒性 (生殖毒性、遺伝毒性、発がん性、神経毒性は別途記載)

324 吸入ばく露

- 325 ・調査した範囲内では、報告はない。

326

327 経口投与/経皮投与/その他の経路等

- 328 ・ラット雌 (系統、匹数不明)にチオ尿素 12、131 mg/kg 体重/日を連日 10 日間飲水投与
329 した試験で、131 mg/kg 群で肉眼的および顕微鏡学的に甲状腺の過形成を認めた。12
330 mg/kg 群では同様の影響はみられなかった (MAK 1990)。
331 ・ラット雄 (系統、匹数不明)にチオ尿素 660 ± 60 mg/kg 体重/日を連日 2 週間強制経口投
332 与した試験で、約 50%の体重増加抑制がみられた (MAK 1990)。
333 ・ラット (系統、性別、匹数不明)にチオ尿素の 1 %水溶液 1mL を強制経口投与した試験
334 で、16～50 日後に脾臓、リンパ節、小腸絨毛に 鉄沈着を認めた (MAK 1990)。
335 ・ラット (系統、性別、匹数不明)にチオ尿素 50 ppm (約 3.5 mg/kg 体重)濃度の飼料を与
336 えた試験で、26 ヶ月後に肉眼的および顕微鏡的な変化を肺と肝臓に、まれに脾臓に認め
337 た (MAK 1990)。
338 ・ラット (系統、性別、匹数不明)にチオ尿素 0.25%濃度の飲水を 65～122 日間与えた試
339 験で、中葉に構造的変化を伴った下垂体の肥大、副甲状腺の過形成および骨の線維性炎
340 症を認めた (MAK 1990)。
341 ・SD ラット (雌雄各 10 匹/群)にチオ尿素 0、0.02、0.1、0.5、2.5 mg/L の濃度 (0、0.0028、
342 0.014、0.070、0.350 mg/kg/日)の飲水を 13 週間与えた試験で、一般状態や体重、組織
343 等に投与に関連した影響はみられなかった (環境省 2015)。
344 ・ラット雌 (系統不明) (29～30 匹/群)にチオ尿素を 0、1.72、6.88 および 27.5 mg/kg
345 体重/日で生涯 (約 3 年間)にわたり飲水投与した試験で、27.5 mg/kg 群で体重減少およ
346 び甲状腺肥大を認めた以外には、影響はなかった CICAD は NOAEL を 6.88 mg/kg 体
347 重/日としている (CICAD 2003; NIHS 2007) (MAK 1990)。
348 ・Osborn-Mendel ラット (雌雄各 18 匹/群)にチオ尿素 0、0.01、0.025、0.05、0.1、0.25、
349 0.5、1%を含む飼料を 2 年間与えた試験で、0.25%以上の群で体重増加の抑制を認め、
350 17 ヶ月までに 0.25%以上の群の全数が死亡した。甲状腺の腫大は 0.25%以上の群で認め
351 られ、甲状腺重量の有意な増加は 0.1%以上の群、甲状腺濾胞の過形成は 0.05%以上の
352 群で用量に依存してみられた。肝臓では 0.1%以上の群で肝細胞の肥大、構造の不規則

353 化、胆管増生、肝細胞の空胞化や硝子様変性がみられた。また、0.25%以上の群の脾臓
 354 で萎縮やうっ血、ヘモジデリン沈着、副腎皮質でうっ血と萎縮、腎尿細管で石灰化した
 355 円柱、精子形成の低下または休止、骨成長（骨端線）の低下、骨髄の発育不全などもみら
 356 れた（環境省 2015）。

- 357 ・ C3H マウス雌 (21 匹/群)にチオ尿素 0、0.25%濃度 (約 0、125 mg/kg 体重/日)の飼料
 358 を 13 週間与えた試験で、体重への影響はみられなかった（環境省 2015）。
- 359 ・ C3H マウス (雌雄 1 群各 25 匹)にチオ尿素 0.2-0.3 %を含んだ飼料を 7 ヶ月間与えた試
 360 験で、甲状腺の過形成がみられた (IARC 1987)。
- 361 ・ マウス雌雄 (系統不明)(10 匹/群)にチオ尿素を 0、1.72、6.88 および 27.5 mg/kg 体重/
 362 日 で生涯 (約 2 年間)にわたり飲水投与した試験で、一般状態や体重、死亡時の剖検所
 363 見に影響はなかった（環境省 2015）。

364

オ 生殖毒性

365

吸入ばく露

366

- 367 ・ 調査した範囲内では、報告はない。

368

369

経口投与/経皮投与/その他の経路等

370

- 371 ・ Wistar ラット雌 (5~10 匹/群)にチオ尿素 0、240 mg/kg 体重を妊娠 12 日または 13 日
 372 に単回強制経口投与した試験で、母動物への毒性および催奇形性はみられなかった（環
 境省 2015）。

373

- 374 ・ Wistar ラット雌 (3 匹/群)にチオ尿素 1,000、2,000 mg/kg 体重を妊娠 12 日に単回強制
 375 経口投与した試験で、両投与群で吸収胚の発生率に有意な増加を認めたが、生存胎児の
 体重に影響はなく、奇形の発生もみられなかった（環境省 2015）。

376

- 377 ・ CF4 ラット雌 (匹数不明)にチオ尿素 0、0.2%の濃度の飲水を妊娠 1 日から 14 日まで飲
 378 水投与した試験で、0.2%群の胎児に神経系および骨格系の成長遅延と奇形がみられた
 (環境省 2015) (MAK 1990)。

379

- 380 ・ SD ラット雌 (3 匹/群)にチオ尿素を妊娠 14 日から 17 日にかけて 0.4、1.0、1.5、50 mg/kg
 381 へと徐々に増量しながら強制経口投与し、妊娠 18 日から哺育 10 日まで 100、250mg/
 382 日 (約 350、900 mg/kg/日)を強制経口投与し、対照群には同量の水を投与した試験で、100
 383 mg/日以上群の児動物で用量に依存した体重増加抑制、250 mg/日 群の児動物で驚愕
 384 反射の遅延を認めた。また、授乳 14 日の 250 mg/日 群の児動物では遊離サイロキシ
 385 ン (T4)および総 T4 の低下と甲状腺刺激ホルモン (TSH)の増加がみられ、甲状腺機能低下
 386 が明瞭であった。100 mg/日 群の児動物では総 T4 の低下がみられただけであり、甲状
 387 腺の組織にも異常はなかったが、250 mg/日群では濾胞腔の減少と小型化がみられ、濾
 胞上皮の過形成によるものと考えられた（環境省 2015）。

388

- 389 ・ Osborn-Mendel ラット (雌雄各 18 匹/群)にチオ尿素 0、0.01、0.025、0.05、0.1、0.25、
 390 0.5、1%を含む飼料を 2 年間与えた試験で、0.25%以上の群で精子形成の低下または休
 止がみられた（環境省 2015）。

391

- 392 ・ ICR マウス雌 (3 匹/群)にチオ尿素 1,000、2,000 mg/kg 体重を妊娠 10 日に単回強制経
 393 口投与した試験で、2,000 mg/kg 群で 2 匹が死亡を、1,000 mg/kg 群で吸収胚の発生率
 の有意な増加を認めたが、生存胎児の体重には影響はなく、奇形の発生もみられなかつ

394 た (環境省 2015)。

395 ・ [35S]チオ尿素は、マウスとラットの胎盤を通過し、甲状腺の発達段階に応じてこの器官
396 に選択的に貯蔵され、ヨードの代謝に影響を与える (CICAD 2003; NIHS 2007)。

397

398 カ 遺伝毒性

399 ・ *In vitro* 試験において、チオ尿素は細菌を用いた遺伝子突然変異試験等のほとんどで陰
400 性であった。酵母を用いた遺伝子突然変異試験および遺伝子組換え試験ではその多くで
401 陽性であった。哺乳類細胞を用いた試験では、DNA 鎖切断試験の一部で陽性、不定期
402 DNA 合成試験および姉妹染色分体交換試験で陰性、遺伝子突然変異を調べる TK 試験
403 および HPRT 試験では陽性と陰性の結果が得られた。小核試験および宿主経路試験では
404 陽性であったが、染色体異常試験は陰性であった。

405 ・ *In vivo* 試験においては、ショウジョウバエの体細胞突然変異試験で陽性であったが、ラ
406 ット小核試験では陰性であった (IARC 2001) (環境省 2015) (CICAD 2003)。

407

試験方法		使用細胞種/動物種・S9の有無・濃度/用量*	結果
<i>In vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌TA100、TA1535、TA98、 TA97 10,000 µg/plate (±S9)	-
		ネズミチフス菌TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 333 µg/plate (+S9)	-
		ネズミチフス菌TA98、TA100、 100 µg/plate	+
		大腸菌WP2 <i>uvrA</i> 333 µg/plate (±S9)	-
その他の細菌を用いた試験	umu試験	ネズミチフス菌TA1535/pSK1002 1670 µg/mL (±S9)	-
	DNA損傷修復試験	大腸菌 <i>uvr/rec</i> 25,000 µg/well (+S9) (-S9)	+ -
		Pol A試験	大腸菌 <i>pol A</i> 5,000 µg/well (±S9)
	SOSクロモ試験	大腸菌 38,000 µg/mL (±S9)	-
		大腸菌 40 µg/tube (+S9)	-
	プロフェージ誘導試験	大腸菌 K12 2,000 µg/plate (+S9)	-
	前進突然変異試験	大腸菌RK 10,000 µg/mL (±S9)	-

試験方法		使用細胞種/動物種・S9の有無・濃度/用量*	結果
酵母・カビ を用いた試験	petite突然変異 復帰突然変異 試験	出芽酵母 4,000 µg/mL (-S9)	+
		出芽酵母D3 500 µg/mL (-S9)	+
		出芽酵母 <i>trp</i> 座 500 µg/mL (-S9) 500 µg/mL (+S9)	- +
	前進突然変異・染色体不 分離	糸状菌 10,000 µg/mL (-S9)	-
	体細胞組換え試験	出芽酵母D3 50,000 µg/mL (±S9)	-
	染色体内組 換え試験	出芽酵母 30,000 µg/mL (-S9)	+
		出芽酵母 (G ₂ 期停止細胞) 50,000 µg/mL (-S9)	+
		出芽酵母 (G ₁ 期停止細胞) 10,000 µg/mL (-S9)	+
		(染色体内) 出芽酵母 (S期停止細胞) 10,000 µg/mL (±S9)	+
	DNA鎖切断試験	ラット初代肝培養細胞 2,280 µg/mL	+
ラット初代肝培養細胞 1,250 µg/mL		-	
不定期DNA合成試験	ラット初代肝培養細胞 10,000µg/mL	-	
姉妹染色分体交換試験	チャイニーズハムスターV79細胞 7,600µg/mL (-S9)	-	
哺乳類培養 細胞を用い た遺伝子突 然変異試験	TK試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y <i>Tk</i> ^{+/+}) 5,000 µg/mL (±S9)	-
		マウスリンパ腫細胞 (L5178Y <i>Tk</i> ^{+/+}) 5,000 µg/mL (-S9) 5,000 µg/mL (+S9)	- (+)
		マウスリンパ腫細胞 (L5178Y <i>Tk</i> ^{+/+}) 1,370 µg/mL (±S9)	(+)
		チャイニーズハムスターV79細胞 <i>Hprt</i> 7,600µg/mL (-S9)	-
	HPRT試験	チャイニーズハムスターV79細胞 <i>Hprt</i> 760µg/mL (±ラット肝細胞)	+

試験方法		使用細胞種/動物種・S9の有無・濃度/用量*	結果
	染色体異常試験	チャイニーズハムスターCHL細胞 2,000 µg/mL (-S9)	-
	小核試験	シリアンハムスター胚細胞 濃度不明 (-S9)	+
		チャイニーズハムスターV79細胞 760 µg/mL (-S9)	(+)
		ヒトリリンパ球 濃度不明 (±S9)	-
		ヒト肝がん細胞株Hep G2 濃度不明	-
	宿主経路試験	マウス 125 mg/kg、筋肉内投与 ネズミチフス菌TA1530、TA1538	(+)
マウス 1,000 mg/kg腹腔内投与/出芽酵母		-	
In vivo	体細胞突然変異	ショウジョウバエ <i>zest-white</i> 座 7.6 µg/mL 混餌	+
		ショウジョウバエ <i>w/w⁺</i> 座 38 µg/mL 混餌	(+)
		ショウジョウバエ <i>white-ivory</i> system 152 µg/mL 混餌	?
		ショウジョウバエ <i>wing-spot</i> system 76 µg/mL 混餌	?
		ショウジョウバエ <i>w/w⁺</i> 座 76 µg/mL 混餌	-
	小核試験	ラット 経口投与 350 mg/kg、2回投与 (24時間後)	-

408 *濃度範囲、最小作用量あるいは最大無作用量

409 - : 陰性 + : 陽性 (+) : 弱陽性 ? : どちらとも言えない

410

411 キ 発がん性

412 吸入ばく露

413 ・ 調査した範囲内では、報告はない。

414

415 経口投与/経皮投与/その他の経路等

416 ・ 雌雄の New Zealand 系ラット (10匹/群)にチオ尿素を 0.25%含む飲水を 2年間投与し
417 た試験で、雄の 7匹に甲状腺腫、4匹に甲状腺がん、1匹に胎児性甲状腺腺腫、雌の 8匹
418 に甲状腺腫、3匹に甲状腺癌、2匹に胎児性甲状腺腺腫の発生を認めた。また、Wistar ラ
419 ット (10匹/群)に同様に投与した結果、6匹で甲状腺腫の発生を認めた (環境省 2015)
420 (IARC 2001)。

- 421 • Osborn-Mendel ラット (18 匹/群)にチオ尿素を 0、0.01、0.025、0.05、0.1、0.25、0.5、
422 1% (0、5、12.5、25、50、125、250、500 mg/kg/日*)を含む飼料を 2 年間与えた試験
423 で、0.25%以上の群は 17 ヶ月までに全数死亡したが、0.01~0.1%群で 2 年後まで生存
424 していた 29 匹中 14 匹で肝細胞腺腫の発生を認めた。17 ヶ月までに死亡したラットの
425 うち 1 匹で肝腫瘍の発生がみられたが、対照群での発生はみられなかった (0/18) (環境
426 省 2015)。(※:案作成者が換算値を変更:飼料濃度 1% = 500 mg/kg/日)
- 427 • 雌雄の Osborn-Mendel ラット (30 匹/群)にチオ尿素 0、0.008%を含む飼料を 2 年間与
428 えた試験で、腫瘍の発生率に増加はなかった (環境省 2015) (IARC 2001)。
- 429 • マウスおよびラットにチオ尿素 0、1.72、6.88、27.5 mg/kg/日 をマウスには 2 年間、
430 ラットには生涯 (最長 3 年間)にわたって飲水投与した試験で、ラットの 27.5 mg/kg/日
431 群のみで体重増加抑制および甲状腺肥大がみられ、肉眼でも顕微鏡でもその他の変化は
432 検出されなかった (CICAD 2003; NIHS 2007) (MAK 1990)。
- 433 • Hebrew University ラット雄 (対照群 12 匹、投与群 19 匹)にチオ尿素 0.2 %を含む飲水
434 を 26 ヶ月間与えた試験で、外耳道あるいはマイボーム腺の扁平上皮癌が、対照群で 0/12
435 に対し、投与群で 17/19 にみられた (IARC 2001)。
- 436 • A 系マウス 53 匹、C57 系マウス 65 匹、I 系マウス 24 匹を 1 群とし、0、2%の濃度
437 で 566 日まで混餌投与した結果、甲状腺、肺、下垂体で腫瘍の発生はなかった (環境省
438 2015) (IARC 2001)。
- 439 • 雌の C3H マウス (投与群: 21 匹/群、対照群: 25 匹/群)にチオ尿素 0.25%を含む飼料を
440 13 週間、その後 0.375%を含む飼料を 3~45 週間で与えた試験で、甲状腺の過形成がみら
441 れたが、甲状腺がんはみられなかった (MAK 1990)。
- 442 • 雌雄の C3H マウス (投与群: 49 匹/群、対照群: 33 匹/群)にチオ尿素 0.1~0.2%を含む
443 飲水を 4~6 ヶ月間与えた試験で、甲状腺の肥大 (1/20)がみられたが、過形成はみられな
444 かった。乳腺腫瘍は、投与群で 54%にみられたが、対照群は 28%であった (MAK 1990)。
- 445 • 甲状腺におけるヨウ素化機能阻害により、甲状腺ホルモンの分泌低下が生じ、下垂体
446 の甲状腺刺激ホルモンが代償的に増加することが、甲状腺の過形成と甲状腺癌がんの
447 作用機作と考えられる (NITE 2005)。

448

449 ク 神経毒性

450 吸入ばく露

- 451 • 調査した範囲内では、報告はない。

452

453 経口投与/経皮投与/その他の経路等

- 454 • 調査した範囲内では、報告はない。

455

456 ケ その他の試験

- 457 • シリアンハムスター胚細胞 (継代培養)、ラッシュャー白血病ウイルスを感染させたラット
-
- 458 胚細胞 (継代培養)およびウシパピローマウイルスを感染させたマウス線維芽細胞
-
- 459 (C3H/10T1/2)で体細胞形質転換を誘発した (環境省 2015)。

460

461 (2) ヒトへの影響 (疫学調査および事例)

462 ア 急性毒性

- 463 ・ ヒトの最小致死量は 147 mg/kg である（環境省 2015）。

464

465 イ 刺激性および腐食性

- 466 ・ チオ尿素は眼を刺激する。吸入すると咳を生じ、眼に付くと発赤を生じることがある（環
-
- 467 境省 2015）。

468

469 ウ 感作性

- 470 ・ チオ尿素やチオ尿素の化合物によるアレルギー性接触皮膚炎の症例が多く報告されて
-
- 471 おり、これらの物質を使用したジアゾ式複写用紙、ゴム製品等との接触で発生している。
-
- 472 いくつかの症例で紫外線に対する感受性の増加（光接触皮膚炎）がみられた（環境省
-
- 473 2015）（環境省 2004）。
-
- 474 ・ チオ尿素の化合物を 423 人にパッチテストした結果、5 人でアレルギーが誘発された
-
- 475 （環境省有害性評価シート 2004）。
-
- 476 ・ チオ尿素による甲状腺機能亢進症の治療を受けていた患者で中毒を示唆する症状がみ
-
- 477 られた 3 人はそれぞれ 210、210、70 mg/日の投与を受けていた患者で、7、9、13 日
-
- 478 に発熱がみられ、投与を中止すると体温は急速に低下し、再び投与すると体温は急速に
-
- 479 上昇し、感作の発現によるものと考えられた（環境省 2015）。

480

481 エ 反復ばく露毒性（生殖毒性、遺伝毒性、発がん性、神経毒性は別途記載）

- 482 ・ チオ尿素を甲状腺抑制剤として用いた複数の臨床試験の報告（1940 年代の報告で、症例
-
- 483 報告は含まない）を総括すると、525 人中 49 人（9.3%）の患者に毒性影響がみられ、その
-
- 484 内訳は発熱 24 人、胃腸障害 17 人、発疹 9 人、白血球減少 4 人、関節痛および筋肉痛 4
-
- 485 人、顆粒球減少 1 人、じん麻疹 1 人、リンパ節腫脹 1 人、浮腫 1 人、その他 20 人であ
-
- 486 った（MAK 1990）（環境省 2015）。
-
- 487 ・ チオ尿素による甲状腺機能亢進症の治療を受けていた約 300 人の患者のうち、35 人に
-
- 488 中毒を示唆する症状がみられ、このうち、6 人は明らかにチオ尿素によるものと考えら
-
- 489 れた 6 人のうちの 1 人は 15～25 mg/日の投与を 22 ヶ月継続していた患者で、じん麻疹
-
- 490 を発症したが、投与を止めると 24 時間以内に消失した。2 人は 210 mg/日、1,000 mg/
-
- 491 日の投与を開始した患者であり、強い吐き気や嘔吐が現れ、減量すると治まるが、治療
-
- 492 効果がないため増量すると再び吐き気等が現れた。残りの 3 人はそれぞれ 210、210、
-
- 493 70 mg/日の投与を受けていた患者で、7、9、13 日に発熱がみられ、投与を中止すると
-
- 494 体温は急速に低下し、再び投与すると体温は急速に上昇し、感作の発現によるものと考え
-
- 495 られた（環境省 2015）。
-
- 496 ・ ロシアの工場で機械の保守管理や包装などの作業中にチオ尿素にばく露された労働者
-
- 497 にみられた症状は、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
-
- 498 謝量の低下を伴う心電図の変化、便秘、腹部膨満、多尿、リンパ球・単球の増加を伴っ
-
- 499 た顆粒球減少であった。血球数に変動が見られ始めたのはばく露から 5～6 ヶ月後であ
-
- 500 り、チオ尿素を 5～15 年間取り扱っていた労働者で症状の発生率が最も高かった（環境
-
- 501 省 2015）（MAK 1990）。
-
- 502 ・ ロシアにおけるチオ尿素生産工場作業員の調査で、甲状腺機能低下の徴候が認められ

503 た。調査の対象は、ばく露した作業員 45 人と非ばく露コントロール 20 人である。チ
 504 オ尿素の大気濃度は $0.6\sim 12\text{ mg/m}^3$ と報告されている。作業員のばく露期間は $9.5 \pm$
 505 1.1 年で、73%は最低 5 年間のばく露、54.5%は 40 歳以上であった。ばく露した作業
 506 員の甲状腺ホルモン T4 および T3 の濃度は、コントロールより有意に低かった (T4 :
 507 78.0 ± 5.2 対 $109.4 \pm 2.0\text{ nmol/L}$ 、 $P < 0.05$ 、T3: 1.2 ± 0.1 対 $3.8 \pm 0.1\text{ nmol/L}$ 、
 508 $P < 0.001$)。ばく露作業員 45 人中 17 人に、甲状腺過形成が認められ、T4 および T3
 509 濃度はそれぞれ 80.6 ± 1.8 および $0.9 \pm 0.1\text{ nmol/L}$ であった。免疫グロブリン A および
 510 M の値のわずかな上昇 (A : コントロール 1.03 mg/mL に対し 1.2 mg/mL 、M : コン
 511 トロール 0.91 mg/mL に対し 1.4 mg/mL) が認められた。体重 70kg の作業員が 1 時間
 512 に 1 m^3 を 1 日に 8 時間吸入し、完全にに取り込まれたと仮定すると、この空气中濃度は
 513 $0.07\sim 1.4\text{ mg/kg}$ 体重/日に相当する。この濃度ではっきりした影響がみられたことか
 514 ら、耐容摂取量は 0.07 mg/kg 体重/日をはるかに下回ることになる (CICAD 2003;
 515 NIHS 2007)。

516 ・ チオ尿素およびレゾルシノールを仕上げ部門で使用していた織物工場で 6 年間に明らか
 517 かな甲状腺機能低下の症例が 4 例発生し、このうち 3 人は 40 代の男性労働者であった。
 518 このため、全労働者の 44% (男性 189 人、女性 48 人) を対象としたフォローアップ調査
 519 を実施した結果、明らかな甲状腺機能低下の症例はなかったものの、新たに 12 人 (女性
 520 5 人、40 歳未満 3 人) が種々の段階の甲状腺機能障害と診断された。局所排気装置の吸
 521 入側で測定したチオ尿素濃度は $5\mu\text{g/m}^3$ 、レゾルシノール濃度は $20\mu\text{g/m}^3$ 未満であった
 522 が、数ヵ月後に測定した職場の気中からはともに不検出であった。周辺地域での甲状腺
 523 機能低下の有病率は男性で 1/1,000 未満、女性で 19/1,000 であったため、男性労働者の
 524 有病率は周辺地域よりも高く、チオ尿素およびレゾルシノールは甲状腺抑制作用を有す
 525 るため、男性労働者にみられた甲状腺機能低下についてはばく露との関連が示唆された
 526 (環境省 2015)。

527

528 オ 生殖毒性

529 ・ 調査した範囲内では、報告はない。

530

531 カ 遺伝毒性

532 ・ 調査した範囲内では、報告はない。

533

534 キ 発がん性

535 ・ 調査した範囲内では、報告はない。

536

537 発がんの定量的リスク評価538 ・ (IRIS) (WHO/AQG-E 2000) (WHO/AQG-E 2005) (Cal EPA 2011) に、ユニットリスク
 539 に関する情報なし。(2016/07/21 検索)

540

541 発がん性分類

542 IARC : 3 (IARC 2001)

543 根拠 : ヒトにおけるデータはないことから、ヒトにおいてチオ尿素の発がん性の不十

544 分な証拠があるとされた。実験動物では、マウスのいくつかの系統を用いた4つの
545 初期の試験において、チオ尿素の投与経口で甲状腺の過形成（甲状腺腫瘍ではない）
546 が報告された。チオ尿素を経口投与したラットでは、甲状腺濾胞細胞腺腫およびがん、
547 あるいは肝細胞腺腫、あるいは外耳道皮脂腺（ジンバル腺）または腺板腺（マイ
548 ボーム腺）の腫瘍の発生率増加が報告された。しかし、これらの研究はそれぞれに欠
549 点があり、腫瘍部位に関して試験間に一致がみられていない。ラットの5つイニシ
550 エーション・プロモーション試験で、チオ尿素は、N-ニトロソビス（2-ヒドロキシ
551 プロピル）アミンのイニシエーションによる甲状腺濾胞細胞腫瘍を促進した。以上よ
552 り実験動物においてチオ尿素の発がん性の限定的な証拠があるとされた。

553

554 産衛学会：2B（産衛 2015）

555 EU CLP：2（ECHA 2016）

556 NTP 13th：R（設定年：1983）（NTP, 2015）

557 ACGIH：情報なし（ACGIH 2015）

558 DFG：3B（1988：設定年）（MAK 2015）

559

560 ク 神経毒性

561 ・ 調査した範囲内では、報告はない。

562

563 (3) 許容濃度の設定

564 ACGIH TLV-TWA： 設定なし（ACGIH 2015）

565 日本産業衛生学会： 設定なし（産衛 2015）

566 DFG MAK： 設定なし（MAK 2015）Carcinogenicity: III B（1988：設定年）（MAK 1990）

567 根拠：動物において、高用量のチオ尿素は甲状腺がんを引き起こす。この作用は、チオ
568 尿素により甲状腺の機能が抑制され、その代償としてサイトロピン（甲状腺刺激
569 ホルモン）により持続的に刺激されることによる結果である。甲状腺の肥大を経て、
570 腺腫の形成、最終的に悪性変性が誘導される。このようにチオ尿素は、甲状腺に対
571 する作用に関して、標的臓器が長期に刺激された時にのみ、がんのリスクが存在す
572 る典型的な間接的発がん物質と考えられる。この作用において、許容濃度は、その
573 ような作用が予期されない濃度以下に設定される。しかし、甲状腺以外の器官に腫
574 瘍が観察された数多くの古い動物試験がある。腫瘍の局在は単一ではなく、試験は
575 現在の要求項目に合致していない。さらに、哺乳類細胞を用いた *in vitro* の研究は、
576 チオ尿素の遺伝毒性を弱いながらも明らかにした。これらの知見の関連性は現時点
577 では判断出来ない。さらなる研究で、これらの影響の理由を明らかにしなければなら
578 ない。したがって、チオ尿素は、MAK Values リストの Section III B に分類され
579 る。

580 Sh, SP（1997：設定年）（MAK 2000）

581 根拠：ジアゾコピー用紙の接触等を介してチオ尿素にばく露した人数と比較し、チオ尿
582 素の接触および光接触アレルギーが報告された人数は少ない。ジアゾコピー用紙の
583 接触等によってチオ尿素にばく露された人数と比較し、チオ尿素による皮膚アレル
584 ギーおよび光アレルギー皮膚炎の症例数は少ないが、病態は、光によって持続し、

585 重篤であることから、チオ尿素は、「Sh」と「SP」（皮膚アレルギーおよび光アレ
586 ルギー皮膚炎の危険性がある物質）に指定されてきた。チオ尿素が気道感作性を惹起
587 するとする証拠はない。

588 NIOSH REL：設定なし（NIOSH）
589 OSHA：設定なし（NIOSH）
590 UK：設定なし（UK/HSE 2011）
591 AIHA：設定なし（AIHA 2013）

引用文献

- (ACGIH 2015) American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) : TLVs and BELs with 7th Edition Documentation. (CD-ROM 2015)
- (AIHA 2013) American Industrial Hygiene Association (AIHA) : 2013-ERPG-WEEL-Handbook_v3.indd
(<https://www.aiha.org/get-involved/AIHAGuidelineFoundation/WEELs/Documents/2011WEELValues.pdf>)
- (CalEPA 2011) California EPA: “Hot Spots Unit Risk and Cancer Potency Values”
http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/AppendixA.pdf
- (CICAD 2003) Concise International Chemical Assessment Document, 49, Thiourea (2003)
IPCS UNEP//ILO//WHO, Concise International Chemical Assessment Document No.49 Thiourea (2003)
- (CICAD 2003; NIHS 2007) Concise International Chemical Assessment Document 9, Thiourea (2003) ; 国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部 (2007) (IPCS の許可を得て翻訳)
- (ECHA 2016) ECHA, Classifications CL Inventory
<http://echa.europa.eu/en/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/discli/details/33620>
- (IARC 2001) Agents Classified by the IARC Monographs. Thiourea. vol 79 (2001)
(<http://www.inchem.org/documents/iarc/vol79/79-19.html>)
- (IRIS) U.S. Environmental Protection Agency. Integrated Risk Information System (IRIS). A-Z List of Substances
(http://cfpub.epa.gov/ncea/iris/index.cfm?fuseaction=iris.showSubstanceList&list_type=alpha&view=all)
- (MAK 1990) Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG): Thiourea [MAK Value Documentation, 1990]
- (MAK 2000) Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG): Thiourea [MAK Value Documentation, 2000]
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.mb6256e0014/pdf>
- (MAK 2015) Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG): List of MAK and BAT Values 2015
- (NIOSH) NIOSH : NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards , Isophorone
(<http://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0355.html>)
- (NTP 2014) 13th Report on Carcinogens (2015)
(<http://ntp.niehs.nih.gov/pubhealth/roc/roc13/index.html>)
- (NITE 2005) 独立行政法人 製品評価技術基盤機構: 有害性評価書 Ver.1.0 No 49 チオ尿素 (2005)
- (UK/HSE 2011) U.K. Health and Safety Executive : EH40/2005 Workplace exposure limits (Containing the list of workplace exposure limits for use with the Control of Substances Hazardous to Health Regulations (as amended)) (2011)

- (WHO/AQG-E 2000) WHO: Air Quality Guidelines for Europe, Second Edition (2000)
- (WHO/AQG-G 2005) WHO: Air Quality Guidelines-global update (2005)
- (環境省 2015) 環境省環境リスク評価室：化学物質の環境リスク評価書（第13巻）[9] チオ尿素（2015）
- (環境省 2004) 環境省環境リスク評価室：化学物質の健康影響に関する暫定的有害性評価シート（第3巻）[21] チオウレア（2004）
- (産衛 2015) 日本産業衛生学会（JSOH）：産業衛生学雑誌 57 巻 4 号 146-172（2015）