

IPCS
UNEP//ILO//WHO
国際化学物質簡潔評価文書
Concise International Chemical Assessment Document

No.49 Thiourea(2003)

チオ尿素

世界保健機関 国際化学物質安全性計画



国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部

2007

目次

序言

1. 要約	4
2. 物質の特定および物理的・化学的性質	7
3. 分析方法	8
4. ヒトおよび環境の暴露源	9
4.1 自然界での発生源	9
4.2 人為的発生源	9
4.3 用途	9
4.4 世界の推定放出量	10
5. 環境中の移動・分布・変換	12
5.1 媒体間の移動・分布	12
5.2 変換	12
5.3 蓄積	14
6. 環境中の濃度とヒトの暴露量	15
6.1 環境中の濃度	15
6.2 ヒトの暴露量	15
6.2.1 作業環境暴露	15
6.2.2 消費者暴露	16
7. 実験動物およびヒトでの体内動態・代謝の比較	16
8. 実験哺乳類および <i>in vitro</i> 試験系への影響	18
8.1 単回暴露	18
8.2 刺激と感作	19
8.3 短期暴露	19
8.4 中期暴露	20
8.5 長期暴露と発がん性	21
8.5.1 イニシエーション・プロモーション試験	22
8.6 遺伝毒性および関連エンドポイント	23
8.6.1 <i>in vitro</i> 試験	23
8.6.2 <i>in vivo</i> 試験	25
8.6.3 DNA 修復	25
8.6.4 細胞分裂促進作用	26
8.7 生殖毒性	26
8.7.1 生殖能への影響	26

8.7.2 発生毒性	27
8.8 免疫系、神経系、その他への影響	29
8.9 メカニズムについて	30
9. ヒトへの影響	30
10. 実験室および自然界の生物への影響	33
10.1 水生環境	33
10.2 陸生環境	33
11. 影響評価	35
11.1 健康への影響評価	35
11.1.1 危険有害性の特定と用量反応の評価	36
11.1.2 耐容摂取量および耐容濃度の設定基準	37
11.1.3 リスクの総合判定	38
11.1.4 危険有害性判定における不確実性	38
11.2 環境への影響評価	39
11.2.1 地表水	39
11.2.2 陸生生物種	40
11.2.3 環境への影響評価における不確実性	40
12. 国際機関によるこれまでの評価	41
REFERENCES	42
APPENDIX 1 — SOURCE DOCUMENTS	60
APPENDIX 2 — CICAD PEER REVIEW	62
APPENDIX 3 — CICAD FINAL REVIEW BOARD	64
国際化学物質安全性カード	
チオ尿素(ICSC0680)	68

国際化学物質簡潔評価文書(Concise International Chemical Assessment Document)

No.49 チオ尿素 (Theourea)

序言

<http://www.nihs.go.jp/hse/cicad/full/jogen.html>

を参照

1. 要約

チオ尿素に関する本 CICAD は、環境関連既存化学物質に関するドイツ化学会諮問委員会 (German Chemical Society Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance)(BUA)とドイツのフラウンホーファー毒性・エアロゾル研究所 (Fraunhofer Institute for Toxicology and Aerosol Research)が合同で作成した。本 CICAD はチオ尿素に関する BUA (1995)報告とドイツ MAK コミッション(German MAK Commission)(MAK, 1988, 1997)の資料に基づくものである。これらの報告書や資料の作成後に公表された関連文献を確認するため、2001年11月に総括的なデータベースの検索が行われた。原資料の作成およびピアレビューに関する情報を Appendix 1 に、本 CICAD のピアレビューに関する情報を Appendix 2 に記す。本 CICAD は 2002年9月16日～19日に英国のモンクスウッドで開催された最終検討委員会で国際評価として承認された。最終検討委員会の会議参加者を Appendix 3 に示す。IPCS が作成したチオ尿素の国際化学物質安全性カード(ICSC 0680) (IPCS, 2000)も本 CICAD に転載する。

チオ尿素(CAS 番号 : 62-56-6)は白色の結晶性固体である。水溶性(20 °C で 137 g/L)であり、極性をもったプロトン性および非プロトン性有機溶媒には可溶、非極性溶媒には不溶である。主として紫外線(UV)検出器付き高速液体クロマトグラフィー(HPLC)によって分析される。

1993年におけるチオ尿素の世界の年間生産量は約 10000 トンであった。最近の世界における生産統計は入手できない。チオ尿素は広範囲に用いられる。例えば、繊維・染色助剤の製造と改質、鉍石の浸出、医薬品・農薬の製造で使用され、加硫促進剤としてあるいはジアゾ紙における助剤としても使用される。

チオ尿素の使用形態に基づき、水圏がその主要環境標的コンパートメントであると考えられる。地表水中のチオ尿素の測定濃度は入手できない。チオ尿素は水から蒸発しないと考えられる。水中での加水分解および水・空気中での直接光分解に抵抗性を示し、大気中でヒドロキシラジカルによる光化学的酸化作用を受ける(算出半減期は 2.4 時間)。本物質の生分解は、長い順化期間を経て始めて、順化したマイクロフローラによって行われると考えられる。そのため、生物的または非生物的な除去に適さない条件下では、チオ尿素は長期にわたり地表水と底質に存在する可能性がある。しかし、低い土壌吸着係数で示されるように、底質粒子への吸着は考えられない。土壌から地下水へのチオ尿素の浸出が、とくに生物的分解に適さない条件下で起こると思われる。生物蓄積に関する入手可能な実験データは、水生生物におけるチオ尿素の生物蓄積があり得ないことを示している。

作業場における暴露濃度のデータはごくわずかしかない。チオ尿素生産工場でのある調査によると、空気中のチオ尿素濃度は 0.6~12 mg/m³であった。別の職業暴露調査で得られたチオ尿素の生産・包装作業中の暴露測定データによると、平均空気中濃度(総粉塵中のチオ尿素)は 0.085 mg/m³(最高は 0.32 mg/m³)であった。

チオ尿素で仕上げ加工された布地との皮膚接触による消費者の暴露もあり得る。作業場における青写真用紙との接触の可能性もある(建築士、エンジニア、設計製図者)。ジアゾ複写用紙を使用すると、チオ尿素が表面コート剤から容易に遊離する。暴露は、チオ尿素含有金属磨き剤の使用やチオ尿素含有医薬品の代謝によっても発生する可能性がある。

チオ尿素は抗酸化剤である。ヒトと動物に経口投与すると、ほとんど完全に吸収され、大部分が未変化のまま腎臓を介して排泄される。しかし、マイクロソームのフラビン含有モノオキシゲナーゼによって触媒されたホルムアミジンスルフィン酸への代謝変換が起こることもある。

主として実験動物で行われた試験に基づくと、チオ尿素暴露に関連するおもな健康への有害影響は甲状腺機能の阻害であるが、肺、肝、造血系、腎への影響に関する記述もある。チオ尿素は肺の透過性変化に伴う肺水腫を引き起こす。

チオ尿素は有糸分裂誘発性を有する。本物質は細菌の遺伝子突然変異を誘起しなかった。哺乳類細胞での試験では、大多数は陰性であるが一貫性のない結果が得られている。酵母菌とショウジョウバエ(*Drosophila*)では染色体組み換えを誘発したが、遺伝毒性発がん物質とはみなされていない。

チオ尿素は高用量では、マウスに甲状腺過形成を、ラットに甲状腺の腺腫およびがん、肝細胞腺腫、ジンバル腺またはマイボーム腺の腫瘍を引き起こす。しかしながら、いずれの発がん性試験も現在の基準に合わないようである。発がん性のメカニズムに関し明確な結論は下せないが、本物質は、非遺伝毒性の甲状腺発がん物質の既知メカニズムによって作用すると考えられる。

チオ尿素はラットで発がん性物質であることが明らかにされているが、甲状腺刺激ホルモンの濃度上昇を引き起こすホルモン失調によって起こる甲状腺腫瘍に対しては、げっ歯類がヒトよりも感受性が高いことを証拠の重みは示唆している。

ヒツジにチオ尿素を 50 mg/kg 体重の用量で 2、4、6 ヶ月間投与して引き起こした甲状腺機能低下は、身体的発達、生殖・妊娠能力、および子宮内の発育胎仔の成長に有害影響を与えた。雄の仔ヒツジによる同様の試験では、雄の生殖発達に対する有害影響が明らかにされた。

チオ尿素への暴露はヒトで接触・光接触アレルギーを誘発することがある。チオ尿素は動物での感作試験で陰性結果を示した。

ロシアの調査において、用量 0.07~1.4 mg/kg 体重/日に相当する空気中濃度 0.6~12 mg/m³ のチオ尿素に暴露された 45 人の作業員のうち、17 人で甲状腺過形成が認められた。耐容摂取量は 0.07 mg/kg 体重/日よりもはるかに低いことになる。

甲状腺機能抑制剤としてのチオ尿素使用時のデータによると、< 15 mg/日 (< 0.2 mg/kg 体重/日) では効果がみられなかったが、70 mg/日 (約 1.0 mg/kg 体重/日) では認められた。

リスクの総合判定例として、上記のロシアでの調査で報告されたデータと、ドイツの工場で測定された平均空気中濃度 (総粉塵中のチオ尿素) 0.085 mg/m³ (最高は 0.32 mg/m³) との比較がある。ドイツの工場では、衛生的予防策がとられなければ、少なくとも最高濃度では健康リスクが存在する可能性がある。

チオ尿素に対する一般住民の暴露は定量化されておらず、リスク判定はできなかった。

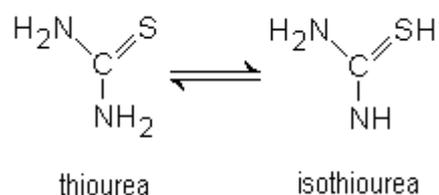
種々の水生生物に対する毒性に関して入手できる確かな試験結果によれば、チオ尿素は水生環境において中程度から高度の毒性があると分類することができる。無影響濃度

(NOEC)の最低値は2件のミジンコの生殖による長期試験で求められた(オオミジンコ、21日 NOEC は<0.25 mg/L および 0.25 mg/L)。

水生および陸生生物種に対する毒性について入手できる確かな実験データ、低い生物蓄積性、および水域や土壌への放出時に予想される環境運命に基づくと、チオ尿素は、漏出事故の場合を除き、両環境中の生物に重大なリスクをもたらすとは考えられない。

2. 物質の特定および物理的・化学的性質

チオ尿素(CAS No. 62-56-6 ; IUPAC 名 2 - チオ尿素 ; 別名チオカルバミド、スルホ尿素)は、白色結晶体である。チオ尿素($\text{CH}_4\text{N}_2\text{S}$)は、以下に示す2つの互変異性型として存在しており、アミノ基、イミノ基、チオール基の3つの官能基がある(BUA, 1995)。



この物質は 135°C 以上でチオシアン酸アンモニウム(NH_4SCN)への転位が起こるため、明確な融点は特定できない(Mertschenk et al., 1995)。文献には 167~182°Cでの融解のデータが報告されている(BUA, 1995)。

本物質は分解するため、沸点に関する情報は入手できない。分解温度は不明である。

チオ尿素は水溶性(20°C で 137 g/L)で、極性プロトン性および非プロトン性有機溶媒には可溶、非極性溶媒には不溶である(BUA, 1995)。pH7.4 の水中では、紫外線 238 nm に極大吸収を有する(Weast & Astle, 1979)。*n*-オクタノール/水分配係数(log K_{ow})の著しい pH 依存性は認められなかった(Govers et al., 1986)。

その他の物理化学的性質は、Table 1 および本文書に転載した国際化学物質安全性カード(ICSC 0680)に示す。

Table 1: Physicochemical properties of thiourea.

Property	Value	Reference
Relative molecular mass	76.1	
Density (g/cm ³)	1.405	Mertschenk et al. (1995)
Vapour pressure (kPa) at 20 °C	9.98 x 10 ⁻⁹	Mertschenk et al. (1995)
<i>n</i> -Octanol/water partition coefficient (log <i>K</i> _{ow}) (measured)	-1.61 to -0.92	BUA (1995)
Water solubility (g/litre)	95 at 10 °C 137 at 20 °C	Mertschenk et al. (1995)
Henry's law constant (Pa·m ³ /mol) at 20 °C	5.6 x 10 ⁻⁹	BUA (1995)

3. 分析方法

作業環境の空気中のチオ尿素は、グラスファイバーフィルターへの吸着、超音波浴での水によるフィルター溶出、移動相として水を用いた C₁₈ 逆相高速液体クロマトグラフィー (HPLC)、および UV 検出(245nm)によって測定される。検出限界は試料液 1L あたりチオ尿素 0.4 µg、回収率 106 ± 6%とされている(BUA, 1995)。

この方法は水中のチオ尿素的検出にも用いることができ、検出限界は水 1L あたり 0.1 mg である。濃度 10 mg/L 以上の場合、チオ尿素は分析前に希釈する必要があるが、ごく低濃度の溶液は、ロータリーエバポレーターで濃縮することができる(サンプル溶液 2.1 µg/L; BUA, 1995)。

土壌中のチオ尿素は HPLC で測定できるが、分離相として陽イオン交換樹脂を使用し、塩析法で行う(移動相として硫酸アンモニウム水溶液を使用)。検出は UV 吸収(240 nm)によって行う。この方法は 60°C のカラム温度でとくに有効に機能する。チオ尿素的濃度 160 µg/L で、回収率は 99.3 ± 2.7%とされている。絶対検出限界は 2.7 ng である(Hashimoto, 1979)。

生体試料中のチオ尿素的測定には、移動相としてメタノール/水を用いた逆相 HPLC および UV 測定(240 nm)が用いられる。ラットの血漿では、エタノール抽出、蒸発による濃縮、およびメタノール酸トリクロロメタンによるシリカゲル精製が報告されている

(Kobayashi et al., 1981)。

4. ヒトおよび環境の暴露源

4.1 自然界での発生源

チオ尿素はキングサリ (*Laburnum anagyroides*) で検出されているが定量化されておらず、バーティシリウム菌 (*Verticillium alboatrum*)、灰色カビ菌の一種 *Bortrylius cinerea* などの菌類の天然代謝産物である (IARC, 1974)。

4.2 人為的発生源

チオ尿素は、工業用カルシウムシアナミド (CaCN_2) と硫化水素 (H_2S)、もしくは硫化アンモニウム ($(\text{NH}_4)_2\text{S}$) や硫化水素カルシウム ($\text{Ca}(\text{HS})_2$) など硫化水素の前駆体の 1 つとの反応によって工業生産される。水や二硫化水素によって爆発性のアセチレンが放出される可能性があるため、カルシウムシアナミドは炭化カルシウムを含んではならない。ドイツでは、密閉式反応容器の中で連続して生産される (BUA, 1995; Mertschenk et al., 1995)。

1993 年の世界生産量は約 10000 トンであった (BUA, 1995)。このうち約 40% (4000 トン) は西ヨーロッパ唯一の生産業者であるドイツの生産会社が、20% (2000 トン) は日本の生産会社が、残る 40% (4000 トン) は中国系の少なくとも 7 社が生産した。その後の世界生産量は入手できない。

4.3 用途

1993 年の世界のデータ (BUA, 1995) から引用した用途を Table 2 に示すが、用途は国によって大きく異なる可能性がある。

米国では、チオ尿素は獣皮製接着剤に用いられており、これには液化剤として 10~20% のチオ尿素が含まれている。難燃性樹脂の生産や、加硫促進剤としての使用も報告されている (NTP, 2000)。ドイツでは、鉍石の浸出に用いたり、二酸化チオ尿素に加工することはなく、ジアゾ紙 (コピー用感光紙) などほとんどすべてのコピー用紙における助剤 (19%)、銀磨き剤などの金属洗浄 (4%)、重金属の析出 (3%)、スラリー爆薬の添加剤 (3%)、電気め

Table 2: Estimated global use pattern of thiourea.^a

Use	Share of market (%)
Direct use	
Ore leaching (e.g., gold and silver extraction from minerals)	25
Auxiliary agent (diazotization)	16
Isomerization catalyst (conversion of maleic to fumaric acid)	12
Additive (slurry explosives)	4
Metal refinement (copper)	1.5
Metal cleaning (including silver polish)	1
Other (e.g., drilling auxiliary in petroleum industry, fertilizer)	1
Processing	
Production of thiourea dioxide	27.5
Modification of resins	4
Production and modification of textile and dyeing auxiliaries	4
Various chemical intermediates	4

^a From BUA (1995).

つき／電鑄法(1%)、腐食防止剤(1%)、有機中間体への加工(41%)、メルカプトシラン(6.5%)、加硫促進剤(0.5%)、樹脂改質(4.5%)、化学産業その他(16.5%)などへの使用が報告されている(BUA, 1995)。日本では、硝化プロセスを抑制するため肥料に添加されている(Hashimoto, 1979; Kubota & Asami, 1985)。使用量に関するデータは入手できない。

チオ尿素は電子部品およびアクセサリ製造業者、ならびに航空機および航空機部品の製造業者によって放出される(CARB, 1997)。

有機チオ尿素誘導体は、硫化促進剤、医薬品(殺菌剤、甲状腺治療薬、麻酔薬、抗結核剤)、植物保護剤および農薬(クロロメチウロン、ジアフェンチウロン、チオフアナート、チオフアナートメチル)として用いられている(Mertschenk et al., 1995)。

4.4 世界の推定放出量

生産、使用、および加工中のチオ尿素の世界的放出量は、入手できるデータでは推定できない。使用形態が大幅に異なるため、国家間で排出量も異なると考えられる。米国有害

物質排出登録(Toxics Release Inventory) (US EPA, 1999)は、1995年には4.85トン、1999年には1.13トンが放出されたと説明している。次に示すのは、原資料作成国であるドイツのデータである(BUA, 1995)。

1993年、西ヨーロッパ唯一のドイツの生産業者の、生産時における大気中への放出量は生産量1トンあたり14gで、生産過程からの廃棄母液は、高温焼却処理で二酸化窒素を除去するのに用いられるか、あるいは焼却されるため、地表水への放出はない。年間廃棄量は生産量1トンあたり約15kgとされ“白汚泥(white sludge)”、最大で重量比20%のチオ尿素を含有している(生産量1トンあたりチオ尿素3kg)。これらの廃棄物は焼却により処理される。さらに、生産されるチオ尿素1トンあたり2.8トンの石灰(炭酸カルシウム)ができる。この廃棄物中のチオ尿素の量は $\leq 0.1\%$ w/wである。この石灰の96%以上(残余のチオ尿素は年間 ≤ 10.8 トン)は、レンガおよびセメント産業または類似の産業によって使用される。残り(残余のチオ尿素は年間最大400kg)は、認定された投棄場に棄てられる。この投棄場からの浸出液は回収され、再使用水として生産過程に完全に再導入される。したがって、投棄場から土壌や地下水への排出は考えられない。

フマル酸、ジアゾ紙、金属磨き剤などの合成時の触媒としてのチオ尿素使用による大気中への大幅な排出はないが、地表水への放出については不明である。

1993年、ドイツの生産業者によるチオ尿素加工(有機中間体の合成)から、報告のあった各工場の加工量1トンあたり1kg未満が大気中へ(年間排出量登録限度25kgによる)、5kg未満が地表水へと放出された。加工後の廃棄物は焼却され、排気もおおむね焼却される。加工過程で発生する液体や浄化のため用いる活性炭を焼却する加工工場もある。したがって地表水への排出は考えられない。

ドイツにおけるチオ尿素の主たる用途は、青写真(ジアゾ)紙の助剤としてである。チオ尿素の排出は、とくに廃紙の処理によって発生する。しかし、ジアゾ紙にはしばしば極秘情報(建設計画など)が含まれているため、再利用されるのは10%のみで、残る90%はシュレッダーにかけられ、一般廃棄物と共に処分されると考えられる。さらに、ジアゾ紙には最大 0.5 g/m^2 のチオ尿素が含まれており、生産時の裁断屑が100%再利用され、インク除去により67%が取り除かれ、脱墨スラッジへ約80%のチオ尿素が収着されると仮定すると、排水処理工場への年間チオ尿素排出量は3.1トンと算定される。ジアゾ紙の埋立て処分によっても、チオ尿素は土壌および地下水へと放出されると考えられる。しかし、入手できるデータでは定量化できない。

工業製品や消費者製品の金属磨き剤でもチオ尿素は使用される。このタイプの用途(水溶液)では、最悪の場合、全使用量が排水へと放出されると考えられる。ドイツではこれが1年に約13.3トンになる。

チオ尿素から合成されている加硫促進剤、医薬品、農薬などすべてにおいて、本物質の基本構造は変化しない。したがって、チオ尿素がこれらの化学薬品から代謝的分解や加水分解によって放出される可能性がある。しかし、入手できるデータでは、環境へ放出されるチオ尿素の定量化はできない。

5. 環境中の移動・分布・変換

5.1 媒体間の移動・分布

チオ尿素のごく低い蒸気圧(§2参照)からは、この物質の浮遊粒子への著しい収着は考えられない。水溶性であるため(20°Cで137g/L)、湿性沈着による大気からのウォッシュアウト(霧、雨、雪)は顕著であると考えられる。測定データは公表されていない。

水溶性および蒸気圧のデータにより、ヘンリー定数 $5.58 \times 10^{-9} \sim 8.44 \times 10^{-9} \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$ が算定され、Thomas (1990)の分類に従い、水溶液からの蒸発は想定されることが分かる。チオ尿素の物理化学的性質および使用形態に基づく、水圏がこの物質のおもな標的コンパートメントであると考えられる。

経済協力開発機構(OECD)のガイドライン106(吸着/脱着)にしたがって行われた研究で、土壌収着係数(K_{oc})は26~315と測定された。BlumeとAhlendorf(1993)の分類体系によると、3種の土壌の有機物へのチオ尿素の収着は、低(スポドソル)~中(エンティソル/アルフィソル)であると考えられる。Feschら(1998)は、純粋なケイ砂、ポリビニルアルコールでコーティングしたケイ砂、粘度鉱物のモンモリロナイトおよびポリビニルアルコールの混合物でコーティングしたケイ砂などの吸着剤を用いた調査では、中性のチオ尿素には顕著なイオン交換やその他の収着プロセスはみられなかったと述べている。

物理化学的性質に基づく、チオ尿素が土壌から著しく蒸発することは考えられない。

5.2 変換

Table 3: Elimination of thiourea in standard biodegradation tests under aerobic conditions.

Test	Thiourea concentration (mg/litre)	Adaptation (days)	Test duration (days)	Removal (%)	Reference
Tests on ready biodegradation					
OECD 301C (modified MITI Test) ^a	10/30	No	34	No ready biodegradation	TNO (1990)
OECD 301C	30	No	14	2.6	MITI (1992)
Tests on inherent biodegradation					
GSF Test	0.05	No	5	17	Rott et al. (1982)
OECD 302A (SCAS Test)	20 mg carbon/litre	25 + 39	No data	0	Fischer (1985)
OECD 302A (SCAS Test)	20 mg carbon/litre	11	26–28 ^b	45	Fischer (1985)
OECD 302A (SCAS Test)	20 mg carbon/litre	<13	13–29 ^b	80	Fischer (1985)
OECD 302A (SCAS Test)	20 mg carbon/litre	43	43/69/84 ^b	93	Friesel et al. (1984)
OECD 302A (SCAS Test)	20	5	24	97	Broecker et al. (1984); Fischer (1985)

^a Additional nitrogen and carbon source.

^b Date of measurement.

OECD のガイドライン A-79.74 D に従って測定すると、チオ尿素は加水分解安定性を示す(Korte & Greim, 1981)。

直接光分解に関する実験データは入手できない。本物質の UV スペクトル(§ 2 参照)からは、大気中および水中における直接光分解は考えられない。極大吸収波長(λ_{\max} 、235 および 238 nm)でのモル吸光係数(ϵ_{\max})は、1 秒に 11000~12590/mol である(Weast & Astle, 1979; Fesch et al., 1998)。しかし、大気中の主要分解経路は、チオ尿素とヒドロキシラジカルとの反応だと考えられる。Atkinson および Atmospheric Oxidation Program(1.90 版、日光照射 12 時間、ヒドロキシラジカル濃度 $1.5 \times 10^6/\text{cm}^3$)に従い、ヒドロキシラジカルによるチオ尿素の光酸化を概算すると、半減期は 2.4 時間であった。水圏では、チオ尿素と水と電子およびヒドロキシラジカルとの反応のそれぞれの速度定数は、1 秒につきそれぞれ $3.0 \times 10^9/\text{mol}(\text{pH } 6.4)$ および $4.7 \times 10^9/\text{mol}(\text{pH } 7)$ とされている(Anbar & Neta, 1967)。水中のヒドロキシラジカルの濃度 $1 \times 10^{-16} \text{ mol/L}$ に基づき、半減期は 17 日と算定される。

チオ尿素の生物分解に関しては、数多くの試験が行われている。国際的な標準手順によって、好気条件下で行われた試験を Table 3 にまとめて記載した。2 件の易生分解性試験では、チオ尿素の石灰化は認められなかった(TNO, 1990; MITI, 1992)。その一方、固有の生分解に関する実験室試験(半連続活性汚泥[SCAS]試験)では、チオ尿素の濃度上昇に対しインキュベーション前に接種材料をごくゆっくりと順化させると、最大 97%の除去が報告された。

土壌から分離し、グルコースとチオ尿素で増殖したさまざまな菌の培養では、チオ尿素は程度の差はあるが効果的に生分解された。アスペルギルス・グラウクス(*Aspergillus glaucus*)、ペニシリウム・シトリヌム(*Penicillium citrinum*)、およびトリコデルマ菌の一種 *Trichoderma viride* は、46 および 106 日という長期インキュベーション後でも、最初のチオ尿素濃度 0.01% の 30~50% しか取り込まず、チオ尿素の硫黄イオンの 15~17% しか硫酸イオンに変換しなかったが(Jensen, 1957)、ペニシリウム属の一種 *Penicillium rugulosum* は、7 日以内のインキュベーションでチオ尿素 0.1~0.5 g/L を完全に除去した(Lashen & Starkey, 1970)。

Rheinheimer ら(1990)は、環境中で考えられる濃度の有機化学物質(とくにチオ尿素)の好気性生分解性を、エルベ川(河口を含む)およびバルチック海西部区域の水および底質サンプルで調べた。エルベ川河口の水サンプルでは、85 日間のインキュベーション中非常にゆっくりだが連続したチオ尿素の分解が観察された(二酸化炭素生成に基づき、最初の 8 日には最大 9%、観察終了時には最大 68%)。底質サンプルでは、40~70% の分解が認められた。バルチック海のサンプルの生分解は、水で 50~87%、底質で 28~72% と、大幅なばらつきがみられた。

Lashen と Starkey (1970)は、土壌の微生物によるチオ尿素の分解を観察した。初期濃度 1.5 g/L の 22% がインキュベーション 1 週間以内に、96% が 15 週間以内に分解された。濃度 7.6 g/L を超えると、微生物変換が阻害された。実験室での好気性微小生態系によるバッチ試験で、半減期が塩基性土壌で 12.8 日、酸性土壌で 18.7 日と測定された。非生物によるコントロールはおかれなかったが、チオ尿素の除去は主として生物処理によるもので、非生物的メカニズム(酸化や蒸発など)は余り重要ではないと考えられた(Loehr & Matthews, 1992)。Günther と Pestemer (1990)が、植物生育試験で土壌に濃度 5 および 200 mg/L のチオ尿素を加えたところ、4 週間以内のインキュベーションで無機窒素の著しい増加が認められ、チオ尿素の一次分解と解説している。

公表された分解試験に基づき、予想されるチオ尿素の環境分布を考慮すると、とくに生物分解に適さない条件下では、本物質の土壌から地下水への浸出は可能だと考えられる。

5.3 蓄積

土壌への収着、土壌中の生分解、および K_{oc} 計算値に基づくと、チオ尿素の地殻への蓄積は考えられない。

n-オクタノール／水分配係数が低いため(§2 参照)、チオ尿素の生物蓄積は微々たるものと考えられる。このことは入手できる実験データによって確認できる。OECD ガイドライン 305C に準じて行われた試験では、コイ(*Cyprinus carpio*)で測定された生物蓄積係数は $<0.2 \sim <2$ (全魚体)の範囲であった(MITI, 1992)。Freitag ら(1984, 1985)および Geyer ら(1984)によって、コイ科の一種 golden orfe(*Leuciscus idus*)、緑藻(*Chlorella fusca*)、および活性汚泥の蓄積係数 $<10 \sim 90$ が得られた。

6. 環境中の濃度とヒトの暴露量

6.1 環境中の濃度

大気中のチオ尿素濃度に関するデータは入手できない。

チオ尿素の物理化学的データから、水圏がその主要標的コンパートメントであると判断できる。1977 年には、日本の湾岸地域(四日市湾、洞海湾)および海峡(関門海峡)から採取した試料(海水 6 および底質 6)のいずれからもチオ尿素は検出されなかった(検出限界は水相で $0.0011 \sim 0.4 \mu\text{g/L}$ 、底質で 0.055 および $1 \mu\text{g/kg}$)(日本環境庁、1985)。1992 年にドイツでは、チオ尿素含有生石灰が堆積し、浸出液が流出している古い埋立地付近の地下水で、 130 mg/L のチオ尿素が検出された。10 メーター下流では、チオ尿素レベルは検出限界の 1 mg/L を下回っていた(BUA, 1995)。

水圏におけるチオ尿素の更なるデータ、ならびに土壌や生物圏におけるチオ尿素のデータは見当たらない。

6.2 ヒトの暴露量

6.2.1 作業環境暴露

ロシアのチオ尿素生産工場で報告された空気中のチオ尿素濃度は、 $0.6 \sim 12 \text{ mg/m}^3$ であった。生産場中心部の空気中濃度は $3.9 \pm 1.0 \text{ mg/m}^3$ で、荷積み場、洗浄場周辺の濃度は $9.0 \pm 0.9 \text{ mg/m}^3$ とさらに高かった(Talakin et al., 1985)。

1988~1991 年にドイツのチオ尿素生産会社の生産・包装場から得た、12 の個人的サン

プルおよび静止サンプルによる作業環境測定では、空気中の平均濃度(総粉塵中のチオ尿素)は 0.085 mg/m³(最大 0.32 mg/m³)であった(BUA, 1995)。

チオ尿素は繊維産業の染色および仕上げ工程で使用される。仕上げには布の難燃剤としてチオ尿素が用いられ、通常≤0.02%が布に残留する。織物工場での甲状腺機能低下症の有病率調査では、織物仕上げ機の局所排気装置の吸入口における通常の濃度は 5 μg/m³であった。この加工場の空気中には、チオ尿素は認められなかった(Roberts et al., 1990)。

作業環境で、建築士、技師、製図者などが青焼紙に接触する可能性がある。コピー用ジヤズ紙が用いられると、チオ尿素が表面コーティングから容易に放出される(MAK, 1997)。測定データは公表されていない。

6.2.2 消費者暴露

消費者は、チオ尿素系薬剤の代謝によってチオ尿素に暴露する可能性がある。

青焼紙への皮膚接触の可能性もある。

金属磨き剤は、最大 10%のチオ尿素含有の可能性もある。銀食器を洗浄剤に浸した後に完全に洗浄しないと、チオ尿素が摂取されることもあり得る。洗浄処理による皮膚接触は、職業性暴露の場合にも当てはまると考えられる。

7. 実験動物およびヒトでの体内動態・代謝の比較

ヒトおよび動物では、チオ尿素は消化管から急速に吸収される。ヒトに単回経口投与された 28.57 mg/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る一方、30 分以内に血中ピーク濃度に達した。ラットに 5 mg を静注したところ、3 時間後に 30%が体内から回収され、25 時間後には痕跡量しか回収されなかった(Williams & Kay, 1947)。

チオ尿素の吸入後の体内動態に関する情報は見当たらない。

二硫化炭素に暴露した作業員で、代謝産物の 1 つとしてチオ尿素が確認された(Pergal et al., 1972)。

チオ尿素は、量は少ないが皮膚からも吸収される。ウサギの皮膚に水溶液として 2000 mg/kg 体重(25%w/v 溶液、26 mL)を塗布したところ、ほぼ 4%が尿中に認められ、固体で適用した場合は、0.1%しか認められなかった(TNO, 1979a, 1980)。

ラットでは、チオ尿素の局所適用 30 分後に角質に認められる量と、4 日間にわたり測定した経皮吸収および排出量との間に、直接的、直線的な相関がみられる。濃度 200 nmol/cm² のチオ尿素を背部皮膚に 30 分間適用し、96 時間後に総体内分布を測定した(Schaefer & Jamouille, 1988)。適用部位からテープをはがした後、同部位の角質層に認められるチオ尿素量を液体シンチレーション計測によって測定した(Rougier et al., 1983)。

妊娠マウスに ¹⁴C で標識したチオ尿素を静注し、オートラジオグラフィーを行ったところ、わずか 5 分後から母獣と胎仔の甲状腺に放射能が蓄積し始め、4 日の観察期間を通して甲状腺で他の器官より高い値を維持した。高レベルの放射能は、大血管壁、副腎皮質、乳腺、肝臓、肺、腎臓にも認められた(Slanina et al., 1973)。ラットでは、静注された [¹⁴C] チオ尿素は、投与 24 時間後に肺、肝臓、腎臓のタンパク質に均一に分布しているのが認められた(Hollinger et al., 1974, 1976)。

ラットにチオ尿素 100 mg/kg 体重を腹腔内投与した試験で、血漿中の半減期が 3.3 時間と算定された(Giri & Combs, 1972)。

チオ尿素はヨウ素またはヨウ化物と過酸化水素が存在すると、甲状腺ペルオキシダーゼによって酸化され、ホルムアミジンジスルフィド(NH₂(NH)CSSC(NH)NH₂)を生成する。この物質は不安定で、pH3.0 を超えると分解し、シアナミド、イオウ元素、およびチオ尿素を生成する。シアナミドおよびチオ尿素は両方とも甲状腺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(Davidson et al., 1979)。

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生成する(Fig. 1) (Ziegler, 1978)。チオ尿素の酸化は無処置ラットの肝臓でもみられる(Krieter et al., 1984)。グルタチオンが存在すると、*in vitro* および *in vivo* 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元され、同時にグルタチオンジスルフィドが生成される(Ziegler, 1978; Krieter et al., 1984)。肝臓以外の臓器でチオ尿素の顕著な S-酸化が起こるか否かは不明である。

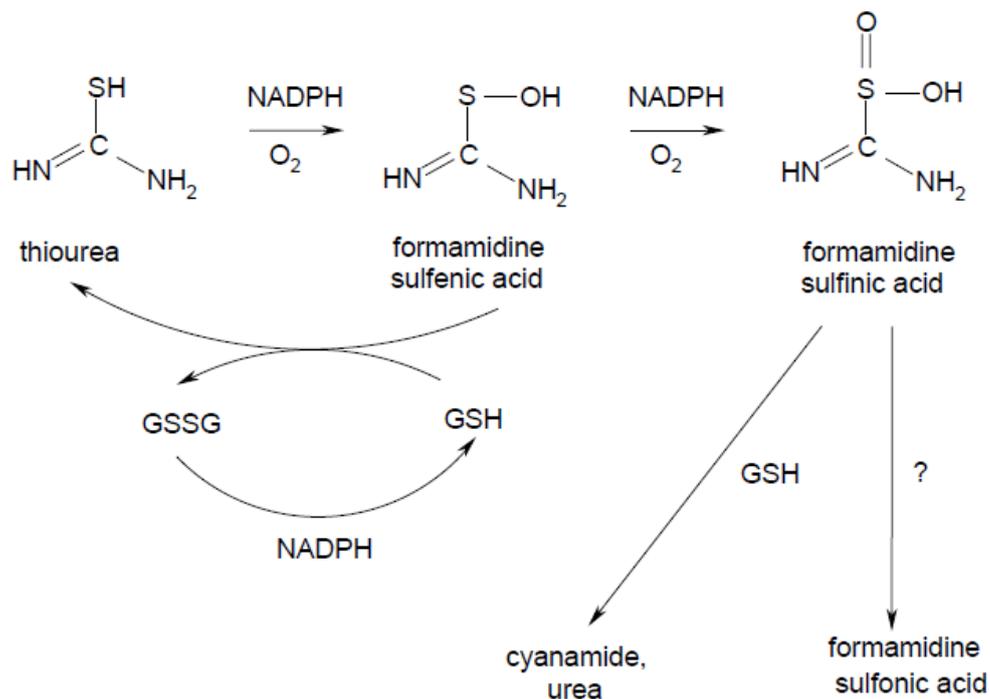


Fig. 1: Metabolism of thiourea by the microsomal FAD-dependent monooxygenase (Ziegler, 1978).
 [GSSG = oxidized glutathione, GSH = reduced glutathione, NADPH = reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate]

8. 実験哺乳類および *in vitro* 試験系への影響

本項に記載する試験に関する詳細は MAK(1988)を参照。

8.1 単回暴露

チオ尿素の急性毒性は、暴露した動物の種、系、年齢、および食餌中のヨウ素量によって異なる。経口 LD₅₀ は、マウスおよびラットでは系にもよるがそれぞれ約 1000 mg/kg 体重および 125~1930 mg/kg 体重であり、ウサギでは 10000 mg/kg 体重である。ラットの腹腔内 LD₅₀ は、系によって 4~1340 mg/kg 体重である。これらの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る。したがって動物試験では、肺水腫および胸水誘出のモデル物質として、10~500 mg/kg 体重のチオ尿素が採用されている。これらの病理学的影響は、¹⁴Cチオ尿素の投与後に肺のタンパクに不可逆的に結合する放射能を減量する、システインやグルタチオンの投与によって予防できる。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も引き起こす(MAK, 1988)。

ラットに対する 10%水溶液(4 時間吸入)の LC₅₀は 195 mg/m³(TNO, 1979b)を、ニュージーランド白色ウサギの経皮 LD₅₀は 2800 mg/kg 体重をそれぞれ超えている。チオ尿素は、各用量を 9 mL/kg 体重の水溶液として、剃毛皮膚に適用されたものである(TNO, 1978)。

雄 Sprague-Dawley ラットに 10 mg/kg 体重のチオ尿素を腹腔内投与したところ、血漿ヒスタミン値と肺血管透過性が有意に上昇し、24 時間以内にラットの全数死亡が認められた。前処置として非致死量(0.5 mg/kg 体重)を投与後、1、4、8、16、32 日目に致死量を投与すると、8 日間は死亡を完全に阻止し、24 日目までは一部阻止した。この死亡数の減少は、血漿ヒスタミン値および肺血管透過性の低下と緊密に相関していた。著者らは、生成されたチオ尿素に対して発現した耐性は、血漿ヒスタミン濃度および肺血管透過性に関連があると結論した(Giri et al., 1991b)。

用量 3、6、10 mg/kg 体重のチオ尿素を腹腔内注入した雄 Sprague-Dawley ラットの成獣で、実験的に肺水腫が誘発された。肺水腫の誘発は、3 群の実験用ラット全てにおいて、体重に対する肺重量比の有意な上昇によって観察された。高用量投与の上位 2 群に、血漿カルシウムの増加および血漿中の銅およびセルロプラスミンの減少が認められた(Sarkar et al., 1988)。

8.2 刺激と感作

ウサギの無傷の剃毛皮膚に、不希釈チオ尿素を 24 時間暴露したところ、軽度の浮腫を伴った軽度～顕著な紅斑がみられた(TNO, 1983a)。ウサギの皮膚に 4 時間で 0.5 g 暴露では、反応はなく耐性が示された(Korte & Greim, 1981)。

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(TNO, 1983b)。別の試験で、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)および腫脹(ドレイズスコア 1~2)が認められた(Korte & Greim, 1981)。

Magnusson と Kligman(1970)の方法によりモルモットで行った感作試験の結果、チオ尿素は陰性を示した(Korte & Greim, 1981)。

8.3 短期暴露

28 日齢の雄ラット(種は不明)に、胃挿管によりチオ尿素 600 ± 60 mg/kg 体重を 2 週間毎日投与したところ、体重増加量が 50%減少した(Smith, 1950)。種の不明な 21~30 日齢

の雌ラットに、131 mg/kg 体重を連続 10 日間飲水投与したところ、甲状腺過形成が誘発され、肉眼と顕微鏡の両方で確認できた。12 mg/kg 体重の投与ではそのような影響はみられなかった(Astwood, 1943)。別の試験では基礎代謝率の低下が認められたが、チロキシン(テトラヨードチロニンまたは T4)の同時投与により低下は抑制された(MacKenzie & MacKenzie, 1943)。ラットに、0.05%(25 mg/kg 体重/日)~2%(1000 mg/kg 体重/日)のチオ尿素を 2 週間にわたり混餌投与した。甲状腺の重量が 0.5%群(250 mg/kg 体重/日)で最大の増加を示し、1%群(500 mg/kg 体重/日)では基礎代謝率が明らかに低下した。基礎代謝率は、20 時間絶食させたラットで測定された(これ以上の詳細不明)。

チオ尿素 70 mg/kg 体重の 10 日間経口投与で、甲状腺のヨード量が組織 100g あたり 73 から 13 mg に減少した(Astwood et al., 1945)。ラットに 2 ヶ月間、1%(500 mg/kg 体重/日)の混餌投与で、甲状腺のヨード取り込み量も減少した(Keston et al., 1944)。甲状腺活性の低下と同時に下垂体重量が増加し、下垂体活動亢進の徴候が組織学的にも生化学的にも明らかに認められ、卵巣、子宮、前立腺の重量がすべて減少した。ラットに 16~50 日間毎日、チオ尿素 1%水溶液 1 mL の胃管投与後、脾臓、リンパ節、腸絨毛にヘモジデリン沈着が認められた。高用量(用量の記載なし)の混餌・飲水投与または腹腔内注入を繰り返した結果、赤血球浸透圧抵抗の低下、うっ血、脾臓のヘモジデリン沈着と萎縮、貧血、白血球減少、顆粒球減少、骨髄の赤血球産生量増加、凝固時間の短縮、血液のリン脂質濃度上昇など、多様な影響がみられた(MAK, 1988)。

マウスはラットよりチオ尿素に対する感受性は低いようであり、500 mg/kg 体重を 10 日間皮下投与した結果、甲状腺のコロイド量がわずかに減少しただけであった(Jones, 1946)。

8.4 中期暴露

ラットに 0.25%のチオ尿素(350 mg/kg 体重/日)を 65~122 日間飲水投与したところ、下垂体中間部の構造変化、副甲状腺過形成、線維性骨炎に加え、下垂体の腫大が認められた(Malcolm et al., 1949)。

Sprague-Dawley ラット(各群雌雄各 10 匹)に、濃度 0、0.02、0.1、0.5、2.5 mg/L(0、0.0028、0.014、0.070、0.350 mg/kg 体重/日)のチオ尿素を 13 週間飲水投与した(Hazleton, 1987)。ラットの死亡、瀕死状態ならびに明白な毒性徴候について観察した。身体の詳細な検査、および体重と摂食量の測定が行われた。臨床病理パラメータ(血液学、臨床化学、検尿、血中トリヨードチロニン[T3]・T4・TSH 濃度)が評価された。本物質に関連した臨

床または組織病理学的影響の証拠はみられなかった。

マウスに、2.5 g/kg(125 mg/kg 体重/日)含有の食餌を 13 週間与えたが、体重への影響はみられなかった(Morris et al., 1946)。

雌の仔ヒツジ(2~3 ヶ月齢)27 匹に、0 または 50 mg/kg 体重のチオ尿素を 2、4、6 ヶ月間毎日経口投与した(各群投与 6 匹、コントロール 3 匹) (Nasseri & Prasad, 1987a; see section 8.7.2)。軽度~中等度の顔面浮腫、体重増加量の有意な減少、発育不全、脱力、重度のうつ状態、食欲不振が認められた。2 ヶ月目から脱毛が現れた。甲状腺は中程度~重度に肥大したが、投与期間との直接的相関関係はなかった。用量増加に伴い、筋力低下と起立・歩行困難が認められた。投与期間依存性に、低血糖、脂質異常/高コレステロール血、血清 T4 の有意な低下がみられた。

3~3.5 ヶ月齢の雄仔ヒツジ 8 匹に、チオ尿素 50 mg/kg 体重を 3.5 ヶ月間毎日経口投与し、コントロールの 4 匹と共に観察した(Sokkar et al., 2000; § 8.7.2 参照)。投与群には、顔面浮腫および大腿部・脚部・腹部脱毛と同時に、脱力、衰弱、貧血、有意な体重減少が認められた。実験終了時の臨床分析では、赤血球・白血球数ならびに T3 とテストステロン値の有意な減少が示された。甲状腺の病理組織検査により、濾胞内壁上皮細胞の過形成と内腔への突出が認められた。内腔にはコロイドは認められなかった。精巣には精細管の発育不良・萎縮・空胞化が認められた。肝臓には肝細胞の変性と空胞化、ならびにクッパー細胞の増殖がみられた。腎臓は糸球体リポドーシスを示し、腎細管の細胞質にはヘモジデリン色素の沈着がみられた。毛包内の角質過形成と関連した表皮の角化亢進がみられた。

8.5 長期暴露と発がん性

慢性毒性試験において、マウスには 2 年間、ラットには生涯もしくは最長 3 年間、チオ尿素 1.72、6.88、27.5 mg/kg 体重を毎日飲水投与した。ラットの最高用量群のみに体重増加量減少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検出されなかった(Hartzell, 1942, 1945)。したがって、ラットに対する最小毒性量(LOAEL)は 27.5 mg/kg 体重/日(体重減少および甲状腺肥大)、無毒性量(NOAEL)は 6.88 mg/kg 体重/日と考えられる。

チオ尿素は、げっ歯類の標準的発がん性試験による検査は行われていない。1960 年代中期以前に古い発がん性試験がいくつか施行されている(Table 4)。これらの試験では、甲状腺以外の多くの部位での腫瘍発生が報告されているが、発生部位の分布は試験によってさ

まざまに異なっている。これらの報告書のほとんどは極めて不十分なもので、投与量や腫瘍の自然発生率に関する重要な情報はなく、さらに毒性を発現するのに十分な量が投与されたため、動物が 100%死亡することが多かった(IARC, 1974, 2001)。種の異なるマウスによるいくつかの試験で、経口投与後に甲状腺腫瘍ではなく甲状腺過形成が報告された。経口投与されたラットでは、甲状腺濾胞細胞の腺腫およびがんの高い発生率と、肝細胞腺腫およびジンバル腺やマイボーム腺の腫瘍発生数増加が報告された(IARC, 1974, 2001)。

8.5.1 イニシエーション-プロモーション試験

水に溶解したチオ尿素 3×200 mg/kg 体重を Sprague-Dawley ラットに胃管投与した後、ポリクロロビフェニル(PCB)の工業用混合物(“プロモーター”) 2×10 mg を週に 1 回 11 週間投与した実験で、チオ尿素には、肝において ATPase 欠落巣の数と大きさによって表されるイニシエーション作用は認められなかった。同様に、ジエチルニトロソアミン 8 mg/kg(“イニシエーター”)投与後、飲料水にチオ尿素 0.2%を加えて 12 週間投与したが、肝に”プロモーション”作用はみられなかった(Oesterle & Deml, 1988)。

雄 F344 ラットにイニシエーターとして *N*-ビス(2-ヒドロキシプロピル)ニトロソアミン(DHPN) 2000 mg/kg 体重を単回皮下注射し、2 週目から 20 週目までの 19 週間、0 または 0.1%のチオ尿素を含有した食餌を与えた。病理組織検査により、変異肝細胞巣や肝細胞腺腫の発生がコントロールで 40%、投与群で 93%認められた。さらに、チオ尿素を投与されたラットで、腺腫様結節と新生物からなる甲状腺の増殖性病変、ならびに肺の増殖性病変がみられた(Shimo et al., 1994b)。

雄 4 週齢の Fischer 344 ラットによる試験で、DHPN 2000 mg/kg 体重を単回皮下投与した 1 週間後からチオ尿素 0.1%を飲水投与し、1、2、4、8、12、16 週目にラットを殺処分した。1 週目には血清 T4 値がほぼ 60%低下し、実験期間中 DHPN のみを与えられたラットより有意に低いままであったが、血清 TSH 値は上昇して 4 週目には最大(20 倍の増加)となり、12 週目には正常に戻った。甲状腺重量は有意に増加した。2 週目に過形成が、4 週目には腺腫が認められた。TSH 値の上昇時に増殖は最大を示した。DHPN とチオ尿素を投与したラット 20 匹中 5 匹に、甲状腺濾胞細胞腫が発生した。対照的に、DHPN のみを投与したラットでは、いかなる腫瘍も誘発されなかった(Shimo et al., 1994a)。

雄 Fischer 344 ラットに、最初 2800 mg/kg 体重の DHPN を皮下投与した 1 週間後から、0.2%のチオ尿素を 10 週間飲水投与した試験で、ラットには、体重の減少、甲状腺重量の 5 倍の増加、T4 レベルの 25%低下、および TSH レベルの 5 倍の増加が認められた。チオ

尿素の投与により、甲状腺濾胞細胞腫の発生率が上昇($P < 0.01$)し、DHPN のみの群における発生率 1/10 に対し、DHPN とチオ尿素投与群では 10/10 であった(Takegawa et al., 1997)。

更なる試験(Mitsumori et al., 1996)では、チオ尿素を DHPN の後で投与すると、Fischer ラットで甲状腺濾胞細胞腫の発生率が上昇し、この上昇が腺腫性および充実性の両増殖パタンの腫瘍に認められることが判明した。2.8 g/kg 体重の DHPN を単回皮下注射した後、チオ尿素 0.2% 含有飲料水を 19 週間投与したところ、20 週目に甲状腺濾胞細胞腫瘍の発生率が上昇し、この時点で試験を終了した。

要約すると、DHPN によってイニシエートされた甲状腺濾胞細胞腫に対するチオ尿素のプロモーション作用を表している。

8.6 遺伝毒性および関連エンドポイント

チオ尿素は多くの試験によりテストされている。本物質は細菌の遺伝子突然変異を誘発しなかった。哺乳類細胞で得られた結果は一定ではなく、大半が陰性であった。酵母および昆虫類では染色体組み換えを誘発した。チオ尿素は遺伝毒性発がん物質とは考えられていない。

8.6.1 *in vitro* 試験

いくつかの研究グループが、代謝活性化系の存在下および非存在下の両方で、ネズミチフス菌(*Salmonella typhimurium*)株 TA 97、TA 98、TA 100、TA 1535 に対するチオ尿素の影響を調べている。Yamaguchi (1980)は、チオ尿素 100 μg /プレートで TA 100 株の復帰突然変異数が 2 倍になったと報告した。しかし、他の著者らで本物質による影響を認めたものはなかった。

代謝活性化系の存在下および非存在下で濃度 7.6 ng/mL~7.6 mg/mL のチオ尿素を 2 時間インキュベートし、SOS 染色体異常試験で調べたところ、復帰突然変異株数の増加はみられなかった(Brams et al., 1987)。

ネズミチフス菌株 TA 1535/pSK1002 を用いた *umu* 試験で、代謝活性化系の有無に関わらず、使用した最高濃度 1670 $\mu\text{g}/\text{mL}$ でもチオ尿素には遺伝毒性は認められなかった(Nakamura et al., 1987)。

出芽酵母の一種サッカロマイセス・セレビシエ(*Saccharomyces cerevisiae*)を用い、濃度 0、5、10、20、40 mg/mL のチオ尿素の遺伝毒性を調べた(Schiestl, 1989; Galli & Schiestl, 1996)。40、20 mg/mL で染色体欠失および染色体内組み換えが誘発された。これらの濃度(40、20 mg/mL)は、酵母細胞にも極めて毒性が高く、それぞれで 11 および 1%しか生存しないことが分かった。別の試験でサッカロマイセス・セレビシエ D7 に 0.12~0.4 mol/L を適用した結果、*trp* 座における遺伝子変換数がコントロールの 1.5~7.5 倍に増加した(Jiang et al., 1989)。透過性酵母変異株サッカロマイセス・セレビシエ C658-k42 に対する濃度 0、0.5、1.0、2.0 mg/mL のチオ尿素の影響を、代謝活性化系の存在下および非存在下で調べた。代謝活性化系非存在下では陰性の結果のみ得られたが、存在下では、濃度 0.5 および 1.0 mg/mL で *trp*+復帰突然変異数がコントロールのそれぞれ 6.7 および 4.5 倍に増加した。2.0 mg/mL では影響が無いことが分かった。細胞毒性は 15%未満であった(Morita et al., 1989)。

麹菌の一種アスペルギルス・ニダランス(*Aspergillus nidulans*)を用い、代謝活性化系の存在下および非存在下で、濃度 65.7~197.1 mmol/L のチオ尿素(純度 99%)の遺伝毒性試験が行われた(Crebelli et al., 1986)。前進突然変異も染色体の異常分離も認められなかったが、高用量のチオ尿素は全般的に有毒である。

いわゆる“DNA 合成阻害試験”で、60 mmol/L のチオ尿素は、ヒト線維芽細胞の DNA 合成を阻害した(Paintner, 1977)。Yanagisawa ら(1987)は、これが本物質の遺伝毒性作用の証拠であると考えた。

濃度 10~40 mmol/L のチオ尿素は、代謝活性化系の非存在下で、アザグアニン抵抗性チャイニーズハムスターV79 細胞数を 5 倍に増加させたが、細胞毒性は 15%未満であった(Ziegler-Skylakakis et al., 1985)。

代謝活性化系(アロクロール 1254 誘発ラット肝細胞の S9-mix)の存在下および非存在下で、L5178Y マウスリンパ腫細胞へのチオ尿素の影響を調べる 2 件の試験が行われた。1 つ目の試験(Caspary et al., 1988)は、2 つの受託機関(A と B)で類似のプロトコールを用いて行われ、濃度 0~5000 µg/mL および 0~6000 µg/mL のチオ尿素をそれぞれ代謝活性化系の存在下および非存在下で調べた。その結果、代謝活性化系の非存在下では両方の機関で、存在下では機関 A で遺伝毒性などの毒性がみられなかった。機関 B では代謝活性化系の存在下で影響が認められたが、毒性に関するデータは提供されていない。総じて、本物質の影響は一方(機関 A)では陰性、他方(機関 B)では陽性と報告されている。2 つ目の試験

(Wangenheim & Bolcsfoldi, 1988)では、S9-mix の非存在下で濃度 0、0.068、1.37、2.05、2.74 mg/mL が、存在下で 0、0.63、0.95、1.26、1.89、2.52 mg/mL が調べられた。代謝活性化系の非存在下では、突然変異頻度が 1.37 および 2.05 mg/mL でコントロールの 1.3 倍、2.74 mg/mL で 1.8 倍($P < 0.001$)に増加した。これらの濃度での細胞毒性は、30～60%と推定された。代謝活性化系存在下での最高濃度(2.52 mg/mL)では、突然変異頻度の増加は 1.6 倍($P < 0.001$)であった。研究者らは、影響は統計的評価によってのみ検出可能であり、陽性結果に対する基準は、突然変異頻度の 2 倍以上の増加であろうと考えた。したがってこの試験では、チオ尿素の変異原性は弱いと結論された。

8.6.2 *in vivo* 試験

小核試験で、ラットにチオ尿素 350 mg/kg 体重を連続して 2 回経口投与(LD₅₀ の 20% 相当、2 回目は初回の 24 時間後に投与)したところ、何の影響も認められなかった。この処置による毒性症状や細胞毒性作用はみられなかった(TNO, 1979c)。

Seiler(1977)による Friedman-Staub 試験を用いた *in vivo* 試験で、チオ尿素は精巢 DNA への³H]チミジンの取り込みを阻害しなかった(Friedman & Staub, 1976)。

栄養溶液中 0.5 および 1.0 mmol/L のチオ尿素は、ショウジョウバエ(*Drosophila melanogaster*)の zeste-white 試験系に影響を与えたが、同じ用量でも white-ivory 試験系に対しては、はっきりした結果は得られなかった(Batiste-Alentorn et al., 1991, 1994)。ショウジョウバエを用いた眼モザイク試験では、0.5 mmol/L のチオ尿素の適用でエンドポイントである染色体間有糸分裂組み換えに関し陽性の結果が得られ、1.0 mmol/L が致死量であることが判明した(Vogel & Nivard, 1993)。

宿主経路試験で、チオ尿素 125 mg/kg 体重をマウスに単回腹腔内投与すると、サルモネラ株 TA 1530 および TA 1538 の突然変異率に軽度の上昇がみられたが、1000 mg/kg 体重の単回腹腔内投与では、サッカロマイセス・セレビシエで得られた結果は陰性であった。検査した組織は腹膜である(Simmon et al., 1979)。

8.6.3 DNA 修復

7 つの研究室が参加した共同研究の一環として、ラットの初代肝細胞培養を用いた不定期 DNA 合成(UDS)試験で、濃度 0.064～10 000 μg/L のチオ尿素の影響が調べられた。いずれの研究室も UDS の誘発を認めなかった。別の研究室によって、チオ尿素のラット

初代肝細胞の DNA 鎖切断の誘発性が、アルカリ溶出法を用いて調査された。この試験でもチオ尿素の影響はみられなかった(Fautz et al., 1991)。

大腸菌 (*Escherichia coli*) K-12343/113 を用いた、最高濃度 329 mmol/L までのチオ尿素(25 mg/mL 相当、濃度に関しこれ以上の詳細は不明)の DNA 修復試験が、アロクロール 1254 で誘導したラット肝の S9-mix による代謝活性化系の存在下と非存在下で行われた。代謝活性化系存在下では影響はみられなかったが、非存在下では認められた(Hellmér & Bolcsfoldi, 1992)。

分離ラット肝初代培養細胞を、チオ尿素 5~25 mmol/L で処置したところ、細胞内に UDS の比較的小規模な直線的増加が認められた(Ziegler-Skylakakis et al., 1985)。過去にごく類似した結果(Lonati-Galligani et al., 1983)が報告されているが、これらは陰性反応と解説されている(おそらく間違いと思われる、Rossberger & Andrae, 1987 参照)。

濃度 30~300 mmol/L のチオ尿素は、ラット肝の分離初代培養細胞の DNA 単鎖切断を誘発した(Sina et al., 1983)。マウス白血病細胞のさまざまな挿入物質による DNA 鎖切断誘発に対するチオ尿素の抑制作用は、クロマチン構造の変化の結果と考えられる。この変化は、挿入物質と共同して鎖切断に関与するトポイソメラーゼの活性を変える可能性がある(Pommier et al., 1983)。UDS の検出方法は、オートラジオグラフィまたは液体シンチレーション計測のいずれかであり、DNA 単鎖切断はアルカリ溶出試験にて検出された。

8.6.4 細胞分裂促進作用

チオ尿素には細胞分裂促進作用がある。高用量のチオ尿素(0.4g、1~14 回、腹腔内投与、動物 1 匹あたりか体重 1kg あたりかは不明)を用いた古い試験では、肝細胞分裂速度を速めたが肝細胞壊死はみられなかった。肝の一部を切除されたラットの試験で、類似の結果が得られた(MAK, 1988)。

8.7 生殖毒性

8.7.1 生殖能への影響

チオ尿素は、甲状腺機能低下の結果として生殖能に影響を及ぼす可能性がある。

Table 4: Studies on the carcinogenicity of thiourea.

Species (strain)	Number, sex,* age	Dose, treatment period	Observations	Reference
Mouse (five strains)	4-85 m, f per group controls: 4-51 m, f	2% in diet (1000 mg/kg body weight per day), up to 21 months	Thyroid hyperplasia, no carcinomas	Gorbman (1947)
Mouse (C3H)	21 f controls: 25 f	0.25% in diet (125 mg/kg body weight per day), 13 weeks; then 0.375% (187.5 mg/kg body weight per day), 3-45 weeks; killed on appearance of tumours	Thyroid hyperplasia, no tumours	Dalton et al. (1948)
Mouse (C3H) +/- castration	25 m + 25 f controls: none	0.3% in diet (150 mg/kg body weight per day), 7 months	Thyroid hyperplasia	Casas & Koppisch (1952)
Mouse (C3H)	49 f controls: 33 f	0.1-0.2% in drinking-water (140-280 mg/kg body weight per day), 4-6 months	No thyroid hyperplasia (1/20 hypertrophy), mammary tumours in 54%, less in controls: 26%	Vasquez-Lopez (1949)
Mouse (R3) with high incidence of mammary tumours	11 f controls: 7 f	0.2-0.5% in drinking-water (280-700 mg/kg body weight per day), average 10 months	Thyroid hyperplasia	Vasquez-Lopez (1949)
Mouse (ICR Swiss)	42 (not specified) controls: 4 x 50 age: 24-72 h	1 x 2500 mg/kg body weight subcutaneously, killed after 6 months	Incidence of lung adenomas: 5% Controls: 2-14%	Gargus et al. (1969)
Rat (Norway)	9 f	0.25% in drinking-water (350 mg/kg body weight per day), 12-23 months	Thyroid: 4 carcinomas from month 20, 7 adenomas	Purves & Griesbach (1947)
Rat (Norway)	8 f	0.25% in drinking-water (350 mg/kg body weight per day), 12-24 months	Thyroid: 3 carcinomas from month 20, 8 adenomas	Purves & Griesbach (1947)
Rat (Wistar)	8 f	0.25% in drinking-water (350 mg/kg body weight per day), 12-22 months	Thyroid: 6 adenomas	Purves & Griesbach (1947)
Rats from the above three groups	8 f with adenomas	0.25% in drinking-water (350 mg/kg body weight per day), 17-18 months, plus thyroid extract, thyroxine injected from month 16	No thyroid gland tumours	Purves & Griesbach (1947)
Rat (albino)	19 m controls: 12 m	0.2% in drinking-water (280 mg/kg body weight per day), 13-26 months	1 nasal tumour, 6 tumours in the ear, 6 orbital tumours; 5 animals with tumours in both of the latter localities	Rosin & Rachmilewitz (1954); Rosin & Ungar (1957)
Rat (Wistar)	9 m	0.2% in drinking-water (280 mg/kg body weight per day), 12-23 weeks	Squamous cell carcinoma of the Zymbal gland and/or Meibomian glands in 5/9 animals	Ungar & Rosin (1960)
Rat (Osborne-Mendel)	30 m + 30 f controls: 50 m + 50 f	80 mg/kg in the diet (4 mg/kg body weight per day), 24 months	No increased tumour frequencies	Radomski et al. (1965)
Rat (Osborne-Mendel)	30 m + 30 f controls: 30 m + 30 f	50 mg/kg in the diet (2.5 mg/kg body weight per day), 26 months	21 tumours, 4 of them malignant Controls: 15 tumours not specified in detail	Deichmann et al. (1967)
Rat (albino)	18 mf per group controls: 18 mf	0.01-1% in the diet (5-500 mg/kg body weight per day), 24 months	From 0.25%: thyroid hyperplasia From 0.1%: liver adenomas in 14/29 survivors	Fitzhugh & Nelson (1948)
Rat (albino)	12 mf	3-4 ml 10% solution intraperitoneally (857-1142 mg/kg body weight), 3 times per week for 6 months, then 0.2% in drinking-water (280 mg/kg body weight per day) to 15 months	6 animals died or were killed after 6 weeks to 8 months: no effects After 1 year: 6 epidermoid carcinomas in eye and ear region, no hepatic tumours	Rosin & Ungar (1957)

* m = male; f = female.

ラットに、5~500 mg/kg 体重/日に相当する 0.01~1%の濃度で、チオ尿素を 24 ヶ月混餌投与した(Table 4 参照)。35 mg/kg/日以上用量で、精子形成の減少または停止、ならびに甲状腺や他の臓器への影響が認められた(Fitzhugh & Nelson, 1948)。

8.7.2 発生毒性

チオ尿素 480 mg/kg 体重を、妊娠 12 または 13 日目のラットに単回経口投与したところ、母体毒性も催奇形性もみられなかった(Ruddick et al., 1976)。

雌ヒツジ 66 匹(投与群：成長期 18、未交配 18、妊娠中 9；コントロール：成長期 9、未交配 9、妊娠中 3)に、0 または 50mg/kg 体重を 2、4、もしくは 6 ヶ月間毎日経口投与した試験(各群投与 6 匹、コントロール 3 匹)で、成長期仔ヒツジの外性器に発育の遅れや停止がみられ、未交配ヒツジの外性器は蒼白で乾いていた。成長期仔ヒツジで発情期の徴候を示したものはなかった。乳房発育には遅滞がみられた(Nasseri & Prasad, 1987b)。

6～8 ヶ月齢の雌仔ヒツジ 4 匹に 80 日間、50 mg/kg 体重/日を経口投与した(Alavi Shoushtari & Safaii, 1993)。生殖管(卵巣、子宮角、膣)の大きさと重量に、軽微で統計的に有意でない減少が認められた。組織検査では、卵胞の閉鎖およびコントロールより短い子宮内膜細胞がみられ、甲状腺機能低下が雌仔ヒツジの卵巣その他の生殖機能を抑制する可能性が示された。

[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に選択的に貯蔵され、ヨードの代謝に影響を与える(Shepard, 1963)。妊娠 1～14 日目の CF4 ラット群に、0.2%のチオ尿素を含む飲料水を与えた試験で、投与群の次世代に神経系および骨格の成長遅延および奇形がみられたが、胎仔への影響の個別の発生率は報告されていない(Kern et al., 1980)。母体毒性量の 1000 mg/kg 体重を、妊娠 10 日目のマウスおよび 12 または 14 日目のラットに経口投与したところ、双方ともに胚毒性が認められた。生存胎仔におけるチオ尿素の吸収速度は、マウスとラットでそれぞれ妊娠 18 および 20 日目に上昇したが、奇形の証拠はみられなかった(Teramoto et al., 1981)。妊娠初期の 14 日間チオ尿素 0.25%含有の飲料水を与えられた母獣の胎仔で、20 日目には成熟異常が明らかになった(Kern et al., 1980)。これらの影響は、甲状腺活性に対するチオ尿素の抑制作用による可能性がある。したがって、甲状腺機能を抑制しないような濃度では、このような影響は起こらないと考えられる。

チオ尿素 50 mg/kg 体重を 2、4、6 ヶ月間毎日投与した妊娠ヒツジの試験で、流産、死産、虚弱あるいは低体重仔の出産、難産、および胎盤遺残が共通した特徴であった。変化の重症度は、妊娠のどの段階で甲状腺機能低下が生じたかに左右された(Nasseri & Prasad, 1987b)。

3～3.5 ヶ月齢の雄仔ヒツジ 8 匹に、50mg/kg 体重のチオ尿素を 3.5 ヶ月間毎日経口投与した(Sokkar et al., 2000)。仔ヒツジ 4 匹をコントロールとした。投与したチオ尿素によるヨード欠乏が甲状腺機能低下を引き起こし、その結果成長は遅滞し、性的成熟が妨げられた。コントロールとは対照的に、投与群の雄は、発情期の雌に引き合せても性欲を全く示さなかった。投与群の精巣の触診により、小精巣を伴う水腫が認められた。甲状腺機能が

低下した仔ヒツジの精巣の平均重量は、コントロール(8.9 ± 1.00 g)に比較して有意に減少した(3.2 ± 0.255 g)。精巣には、厚い基底膜を伴った、発育不全で萎縮した空洞の精巣細管がみられた。セルトリ細胞は未発達で、機能不全であり、血漿中テストステロン濃度は検出できなかった。

8.8 免疫系、神経系、その他への影響

急性チオ尿素中毒は、肺と血漿中のヒスタミン値の上昇(血漿 100ml 中のヒスタミン値は、コントロールの $2.08 \mu\text{g}$ に比較し、チオ尿素 10 mg/kg 体重を腹腔内投与したラットでは $4.38 \mu\text{g}$ であった)および肺血管の透過性の上昇と関わっていた(Giri et al., 1991a)。ラットに 8 日間、非致死量(0.5 mg/kg 体重)を前投与すると、本来であれば致死量の 10 mg/kg 体重に対し耐性が生じた。この耐性に伴い、肺血管の透過性と血漿ヒスタミン値が低下した(Giri et al., 1991b)。

成長 Sprague-Dawley ラットと性的に未熟な Sprague-Dawley ラットに、エバンズ・ブルー染料 60 mg/kg 体重を、次いで 10 または 100 mg/kg 体重のチオ尿素を静脈内投与し、2 時間後に殺処分した。コントロールと 26 日齢の投与群とでは、肺の透過性に差はみられなかった。50 および 65 日齢のラットには、投与後に透過性上昇が認められた。肺のヒスタミン量は、日齢の増加に伴い、チオ尿素投与後に増加した。成熟ラットのチオ尿素に反応した血管透過性上昇は、これに対応する肺と血漿ヒスタミン値の上昇と関係がある(Giri et al., 1991a)。

成長ラットに ^{14}C チオ尿素 0.6 mg/kg 体重を静脈内投与したところ、肺タンパク質への結合がみられた(Hollinger & Giri, 1990)。

チオ尿素の水腫誘発作用は、その酸化物であるシアナミドの作用によると考えられ、ジメチル・スルホキシド、エタノール、マンニトールなどヒドロキシ・ラジカル・スカベンジャーで処置することで軽減できる(Fox et al., 1983)。 0.3 mg/kg 体重を腹腔内注入したラット肺へのチオ尿素の有害作用も、プロカインアミド(4 mg/kg 体重)、グルコン酸キニジン(20 mg/kg 体重)、リドカイン(30 mg/kg 体重)などの抗不整脈剤の腹腔内投与によって軽減できた(Stelzner et al., 1987)。

ヒト全血を *in vitro* でチオ尿素 75 mmol/L にて処置すると、インターロイキン - 8 の生成が阻害されるが、グルタチオンやシステインの投与によってこの毒性は抑制できる(DeForge et al., 1992)。

8.9 メカニズムについて

チオ尿素を健康な動物やヒトに投与すると、甲状腺機能を低下させる。この物質は甲状腺の過酸化酵素を阻害するため、甲状腺ホルモンの産生が減少し、甲状腺刺激ホルモン (TSH) の分泌亢進により甲状腺は腫脹する (MAK, 1988; IARC, 2001)。これが原因で腫瘍形成に至る可能性がある。これがよく知られた非遺伝毒性の甲状腺発がん物質のメカニズムである (Capen et al., 1999)。しかし、チオ尿素に関しては、遺伝毒性の関与も完全に除外できないため、発がん性メカニズムについてはっきりした結論を下すことはできない。

チオ尿素は、反応性求電子剤のホルムアミジンスルフェン酸やホルムアミジンスルフィン酸のような *S*-酸化産物を生成する可能性があることが、肝ミクロソーム、哺乳類培養細胞 (Ziegler, 1978; Poulsen et al., 1979; Ziegler-Skylakakis, 1998)、および非処置のラット肝 (Krieter et al., 1984) で示された。ホルムアミジンスルフィン酸は、哺乳類培養細胞に対し遺伝毒性があることがわかっている (Ziegler-Skylakakis, 1998)。チオ尿素の遺伝毒性に対する酸化的チオ尿素代謝物の重要性は、更に解明する必要がある。

その一方でチオ尿素と DNA との間に直接的相互作用はないと言う想定に基づき、甲状腺濾胞腫瘍には非線形的用量反応プロセスが関わっており、甲状腺 - 下垂体フィードバックメカニズムによる長期の干渉がなければ腫瘍は発生しないであろうと結論された (Hard, 1998)。

甲状腺の生理機能には、甲状腺腫瘍の発生に大きく関わる重大な種差がいくつかある。ラットにおける T4 の半減期 (12~24 時間) はヒトの場合 (5~9 日) より大幅に短く、げっ歯類の血清 TSH 値はヒトの 25 倍である。その上、ラットはヒトの 10 倍の T4 産生を必要とする。また、ヒト血漿の高親和性 T4 結合グロブリンは、げっ歯類、ネコ、ウサギにはみられない。その結果、これらの種ではより多くの遊離 T4 が血液中を運ばれるため、T4 の代謝および排泄レベルがヒトより高い (Dohler et al., 1979; McClain, 1995; Dybing & Sanner, 1999)。証拠の重みが生ずるところによれば、ホルモンの不均衡によって TSH 値が上昇するため、げっ歯類はヒトより甲状腺腫瘍誘発に対する感受性が高い。しかし、入手できる情報間には格差がある (Hard, 1998; Capen et al., 1999)。

9. ヒトへの影響

機械の保守管理や包装などの作業中にチオ尿素に暴露した作業員の障害に関する報告はあるが、暴露濃度に関する詳細は明らかではない。観察された症状は甲状腺機能低下に典型的な、顔面浮腫、低血圧、徐脈、基礎代謝の低下に関連した心電図の変化、便秘、鼓腸、多尿、リンパ球・単球増多を伴う顆粒球減少などであった。血球数に最初の変動がみられたのは暴露 5~6 ヶ月後で、チオ尿素に 5~15 年間接触していた作業員で、症状の発生率をもっとも高かった(Zaslawska, 1964; Speranski et al., 1969)。

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、暴露した作業員 45 人と非暴露コントロール 20 人である。チオ尿素の大気濃度は 0.6~12 mg/m³(§ 6.1 参照)と報告されている。作業員の暴露期間は 9.5 ± 1.1 年で、73%は最低 5 年間の暴露、54.5%は 40 歳以上であった。暴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)。暴露作業員 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(Talakin et al., 1985)。

ロシアのチオ尿素加工工場の作業員で、免疫グロブリン A および 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 : コントロール 0.91 mg/mL に対し 1.4 mg/mL)が認められたが、暴露の詳細は不明である。著者らは、T4 正常値での T3 値の低下(<60 ng/100 mL)および白血球数の減少は、チオ尿素中毒を示すものと解説している(Talakin et al., 1990)。

チオ尿素生産作業員で、接触皮膚炎の症例が報告されているが、作業員が別の作業環境に配置転換されると、皮膚炎は急速に消失した(Speranski et al., 1969)。

チオ尿素ならびにチオ尿素化合物の使用または加工に関連した接触皮膚炎の、個々の症例報告がレビューされている(Dooms-Goossens et al., 1987; Kanerva et al., 1994; McCleskey & Swerlick, 2001)。ほとんどの症例が、青焼コピー紙(感光性コピー用紙)などほとんどのコピー用紙の抗酸化剤としてチオ尿素を使用したことによるものと報告されている(Van der Leun et al., 1977; Nurse, 1980; Kellett et al., 1984; Liden, 1984; Dooms-Goossens et al., 1987; Niinimäki, 1989; Pasche-Koo & Grosshans, 1991; Torres et al., 1992; Geier & Fuchs, 1993; Bartels & Schauder, 1994; van Gerwen et al., 1996; Kanerva et al., 2000)。中には紫外線に対する感受性上昇(光接触皮膚炎)を示した症例もあった。銀磨き剤含有のチオ尿素による接触皮膚炎も報告されている(Dooms-Goossens et al., 1988)。ジメチルチオ尿素、ジエチルチオ尿素、ジブチルチオ尿素、ジフェニルチオ尿

素、エチルブチルチオ尿素、エチレンチオ尿素などのチオ尿素誘導体は、ゴム工業の加硫過程で促進剤として用いられる。これらの化合物を含有したウェットスーツ、水中眼鏡、矯正装置、保護手袋、靴などは、アレルギー性接触皮膚炎を引き起こすことが報告されている(Kanerva et al., 1994; McCleskey & Swerlick, 2001)。

チオ尿素化合物アレルギーは比較的稀であると報告されている。アレルギーパッチテストで反応を示したのは、患者 423 人のうち 5 人 (1.2%)のみであった(Kanerva et al., 1994)。チオ尿素に暴露した人数に比較し、接触および光接触アレルギーの報告数は少ない(MAK, 1997)。

チオ尿素は、過去、甲状腺機能亢進症の治療に用いられていた。推奨される用量にはかなりばらつきがある。元来、1日2~3gがとくに初回量として投与されていたが、後に副作用が発現したため減量された。副作用は、1940年代に甲状腺抑制剤として用いた治療の観察結果から報告されている(MAK, 1988)。チオ尿素による治療を受けた患者525人中9.3%に当たる49人に、無顆粒球症(1)、白血球減少(4)、体温上昇(24)、紅斑(9)、リンパ節の腫れ(1)、筋・関節痛(4)、胃腸障害(17)、その他さまざまな副作用がみられた(Vanderlaan & Storrie, 1955)。体温上昇はほぼ治療開始直後に現れ、終了時に消退した。治療開始後7~14日以内に発現する発熱、および皮膚反応の発作は、感作によるものとされている(Peters et al., 1949)。

甲状腺機能亢進症患者 12 人に関する初期の研究で、血清中の沈殿ヨード濃度から判断すると、1日 15 mg(70 kg の患者で約 0.2 mg/kg 体重/日)を 10~12 週間服用では甲状腺活性の抑制には不十分だが、70mg/日(1.0 mg/kg/日)をヨード溶液と併用すると、甲状腺機能亢進が寛解することが分かった(Winkler et al., 1947)。

チオ尿素とリソルシノールを染色および仕上げ過程で用いる繊維工場で、539 人の従業員の中から 6 年間に 4 例の甲状腺機能低下が発生した。幅出機の局所排気装置の吸気口における通常のチオ尿素濃度は 5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、リソルシノール濃度は 20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満であった。男性従業員中の甲状腺機能低下症の有病率は、英国ニューカッスル・アポン・タイン近くのウィッカムの都市と農村の混在地域で行った成人の大規模疫学調査で、男性に認められた有病率<1/1000 より高いようであった。女性従業員の有病率は、同じ調査で女性に認められた 19/1000 よりも低かった。著者らによる結論は、従業員は抗甲状腺作用のあるチオ尿素とリソルシノールに暴露しているため、この作業人口における甲状腺機能低下の発生は作業に関連していた可能性があるというものであった(Roberts et al., 1990)。

10. 実験室および自然界の生物への影響

10.1 水生環境

すべての栄養段階の水生生物に対するチオ尿素の毒性に関し、多くの試験が行われている。もっとも感受性の高い種に関する実験結果は、Table 5 にまとめてある。水生生物に対するチオ尿素の毒性の別のデータは、BUA(1995)の報告で述べられている。試験した生物の中で、緑藻(*Scenedesmus subspicatus*)およびオオミジンコ(*Daphnia magna*)がもっとも感受性の高い淡水種であることが判明した。96時間細胞増殖阻害試験において、もっとも低いEC₅₀は緑藻の3.8 mg/Lと報告された。オオミジンコの遊泳阻害に対する96時間EC₅₀は、1.8 mg/Lと測定された。オオミジンコを用いた2つの長期試験で、生殖に対する21日無影響濃度(NOEC)が<0.25 mg/Lおよび0.25 mg/Lと確認された。オオミジンコの急性試験の多くで、濃度反応曲線が非常に平坦で再現困難であり、作用濃度に著しいばらつきがみられることを考慮する必要がある(BUA, 1995)。淡水魚に関し公表されているすべての短期暴露試験では、LC₅₀(48および96時間)が100 mg/L以上であった。標準的試験方法によって行われた魚類の長期試験に関し、公表された実験結果はない。しかし、多くの研究者が硬骨類その他の魚類へのチオ尿素の長期暴露の影響を調べており、暴露濃度20~330mg/Lのチオ尿素の、甲状腺代謝および内分泌系への影響が報告されている(Mackay, 1973; McBride & Van Overbeeke, 1975; Sathyanesan et al., 1978; Saxena & Mani, 1979)。

チオ尿素による細菌の硝化の抑制に関し多くの試験が行われている(Table 5 参照)が、結果は一様ではない。非順化活性汚泥を用いて行われた短期毒性試験で、0.075 mg/L(2~4時間75%抑制濃度[IC₇₅])という低濃度で硝化抑制が認められたが、NAPM(1974a,b)は、同じエンドポイントに対しIC₀を100 mg/Lと測定した。感受性は、個々の細菌共同体の系および順化能に強く依存することは明らかである。呼吸抑制の試験では、活性汚泥のIC₀は≥100 mg/L (NAPM, 1974a,b; Grünwald, 1984)、IC₅₀は最大4500 mg/Lであることがわかった。公表されている試験から、微生物はチオ尿素に順化できると結論付けられる。

10.2 陸生環境

陸生種に対するチオ尿素の毒性に関し、微生物、高等植物、および無脊椎動物(ミミズ、線虫、昆虫)を用いた実験室試験が行われている。もっとも感受性の強い種に関する実験結果を以下に要約する。陸生種に対するチオ尿素の毒性に関し、その他のデータはBUA報

Table 5: Aquatic toxicity of thiourea.

Most sensitive species (end-point/test method)	End-point (effect)	Concentration (mg/litre)	Reference
Bacteria			
Nitrifying enrichment culture from domestic sewage (nitrification inhibition test)	IC ₅₀	0.33	Wagner & Kayser (1990)
Municipal activated sludge (nitrification inhibition/ISO 9509, modified)	EC ₂₀ EC ₅₀	0.19 0.35	FV (1991)
Microbial culture enriched from nitrifying sewage plant (nitrification inhibition test)	IC ₅₀	0.8	König & Riedel (1998)
Unadapted nitrifying activated sludge (nitrification inhibition test)	2- to 4-h IC ₇₅	0.075	Downing et al. (1964)
Algae			
<i>Scenedesmus subspicatus</i> (biomass reduction)	96-h EC ₁₀ 96-h EC ₅₀	0.3–0.6 4.8–10	Geyer et al. (1985)
<i>Scenedesmus subspicatus</i> (growth rate)	96-h EC ₁₀ 96-h EC ₅₀	0.5–0.7 3.8–5.4	Friesel et al. (1984)
Invertebrates			
<i>Daphnia magna</i> (immobilization/static)	24-h EC ₀ 24-h EC ₅₀	2 5.6	Friesel et al. (1984)
<i>Daphnia magna</i> (immobilization/static)	96-h EC ₅₀	1.8	NAPM (1974a,b)
<i>Daphnia magna</i> (reproduction rate/semistatic)	21-day NOEC 21-day LOEC	0.25–1.0 0.5–2.0	Friesel et al. (1984)
<i>Daphnia magna</i> (reproduction rate/semistatic, EEC Directive 79/831)	21-day NOEC	<0.25	Broecker et al. (1984)
Fish			
Fathead minnow (<i>Pimephales promelas</i>) (static test conducted according to US Standard Method)	96-h LC ₀ 96-h LC ₅₀	100 >100	NAPM (1974a,b)
Fathead minnow (<i>Pimephales promelas</i>) (US EPA-600/3-75-009, modified)	96-h LC ₀	600	Curtis et al. (1981)
Zebrafish (<i>Brachydanio rerio</i>) (semistatic)	21-day NOEC	≥5000	Friesel et al. (1984)

告書(1995)に記載されている。検査した生物の中では、ホシカメムシの一種 *Dysdercus similis* がさまざまな発育段階においてもっとも感受性が強く、卵の生存および孵化に対する EC₅₀ がそれぞれ 0.03 および 0.025 mg/L であった。

さまざまな菌類がチオ尿素への暴露に比較的 non-感受性であることが分かった。ペニシリウム・ルグローザム(*Penicillium rugulosum*)に濃度 2000mg/L のチオ尿素を 7 日間 (Lashen & Starkey, 1970)、さらにコムギ黒目粒菌(*Helminthosporium sativum*)および野菜のフザリウム病菌(*Fusarium oxysporum*)にそれぞれ 750 mg/L および 1000 mg/L を 15 日間 (Pandey et al., 1976) 暴露したところ、完全な増殖阻害が認められた。

陸生植物のほうが概して感受性が高いことが分かった。培地中における濃度 12 mg/L 未満の暴露では、切除したトマト(*Lycopersicon esculentum*)の根の生長が 4 週間以内に上昇したのに対し、18、23、46 mg/L では、それぞれほぼ 45%、60%、および 30% 低下した (Glazer & Orion, 1984)。Friesel ら(1984)は、OECD ガイドライン "Growth Test with Higher Plants" (1981; 1984 年にガイドライン 208 として採用)のドラフトに準じて行われた試験で、14 日間 EC₅₀ の 15 mg/kg 土壌乾燥重量(カブ [*Brassica rapa*]) および 190 mg/kg 土壌乾燥重量(エンバク [*Avena sativa*])を得た。Rudolph と Boje(1985)は、カブおよびエ

ンバクに対する 14 日間 EC_{50} を、それぞれ 205~618 mg/kg 土壌乾燥重量および 190~618 mg/kg 土壌乾燥重量と報告した。Günther と Pestemer(1990)は、カブの生長／発芽をエンドポイントとした温室実験で、10 日間 EC_{50} を 52.1 mg/kg と測定した。土壌溶液中のチオ尿素にエンバクを 8 週間暴露した実験で、Günther と Pestemer (1990)は、生長減退に対する EC_{50} が 2 週間後の 170 mg/L から 3 週間後の 80 mg/L を経て 4 週間後には 30 mg/L まで低下したことを認めた。その後の 4 週間、この値は変わらなかった。

Friesel ら(1984)は、OECD のドラフト"Guideline on Testing the Toxicity of Chemicals and Plant Protection Agents towards the Earth Worm"(1984 年に OECD ガイドライン 207 として採用)に準じ、シマミミズ(*Eisenia fetida*)に対するチオ尿素の毒性を調べ、28 日間 LC_{50} を 3550 mg/kg 土壌乾燥重量と測定した。Rudolph と Boje(1985)は、シマミミズに対する 28 日間 LC_{50} を >1000 mg/kg 土壌乾燥重量と報告している。

Glazer と Orion(1984)は、線虫の発育に対するチオ尿素の影響を調べた。切除したトマト根を基礎培地で育て、ジャワネコブセンチュウ(*Meloidogyne javanica*)の卵と共にインキュベートし、それに濃度 6~46 mg/L のチオ尿素を暴露した。96 時間の暴露後、濃度 12 mg/L で線虫の発育阻害がみられた。4 週間の観察期間後、成虫化したのは 36%に過ぎなかった(コントロールでは 90%)。ジャワネコブセンチュウ(第 2 幼生期)、ミカンネグサレセンチュウ(*Tylenchulus semipenetrans*)(第 2 幼生期)、およびソーンネグサレセンチュウ(*Pratylenchus thornei*)(成虫および幼生)では、最高濃度 100 mg/L のチオ尿素水溶液で 96 時間インキュベート後、死亡率の上昇はみられなかった。さらに著者らは、チオ尿素がトマトの根から取り込まれること、および殺線虫作用は浸透性であることを実証した。

Bhide(1991)は、ワタの木の害虫であるホシカメムシの一種 *Dysdercus similis* の卵および幼虫に対するさまざまな濃度のチオウレアの影響を調べた。1~5 期の幼虫には溶液を局所に適用し、成虫にはさらに食餌中にも添加した。卵の生存および孵化に対する EC_{50} は、それぞれ 0.03 mg/L および 0.025 mg/L と測定された。濃度 0.01~0.025 mg/L では、羽化が 50%減少した。幼虫段階での局所暴露では、100 mg/L が致死量であることが判明し、さまざまな発育段階の幼虫がすべて 6 時間以内に死亡した。

11. 影響評価

11.1 健康への影響評価

チオ尿素への暴露に対する耐容摂取量または耐容濃度の推定値を求めるためには、データベースは古く不十分である。種による毒性の相違は大きく、比較的低濃度暴露でも耐性の証拠がみられるため、動物データのヒトへの外挿は困難である。加えて毒性作用は、ホルモンの平衡障害に基づく上、免疫反応の関与の可能性もあるため、その機序は、ヒトと動物では異なると考えられる。

11.1.1 危険有害性の特定と用量反応の評価

チオ尿素の重要影響は甲状腺機能の抑制で、ヒトおよび動物の研究で明らかにされている。

職業性暴露による健康への有害影響の報告は数少ない。甲状腺ホルモン T4 および T3 の濃度の減少によって示される甲状腺機能の抑制が、ロシアのチオ尿素生産工場で報告されている。報告された濃度 0.6~1.2 mg/m³ に暴露した 45 人の作業員のうち、17 人で甲状腺過形成が報告された(Talakin et al., 1985)。ほかの研究では、胃腸障害や血球数の変化も報告されている。

チオ尿素は、過去、甲状腺機能亢進症の患者に甲状腺抑制剤として使用されていた。成人に対し 1 日用量<15 mg(体重 70 kg の成人で<0.2 mg/kg 体重/日)では、甲状腺機能の測定可能な抑制にはつながらなかったが、70 mg/日(約 1.0 mg/kg 体重/日)では、甲状腺機能亢進の寛解がみられた(Winkler et al., 1947)。

皮膚暴露による接触皮膚炎および光接触皮膚炎が、チオ尿素の生産時および青焼コピー紙や銀磨き剤などのチオ尿素含有製品の取り扱い後に報告されている。しかし、モルモットの感作試験の結果は陰性であった。

実験動物へのチオ尿素の投与では、体重増加量の低減、ならびに甲状腺肥大とその結果の甲状腺機能低下が引き起こされている。

実験動物による試験のほとんどが現行の基準に従って行われておらず、全般的評価に適さない場合もあった。LOAEL/NOAEL が得られたのは 1 試験のみであった。

2 年間のラット飲水試験で、LOAEL は 27.5 mg/kg 体重/日(体重減少および甲状腺肥大)、NOAEL は 6.88 mg/kg 体重/日とされた(Hartzell, 1942, 1945)。

in vitro および *in vivo* の遺伝毒性試験の結果は一致しておらず、大半が陰性であった。したがって、チオ尿素は遺伝毒性発がん物質とは考えられない。

ヒトのチオ尿素暴露による発がん性の報告はない。

数系統のマウスで、高用量の経口投与によって甲状腺過形成が誘発されたが、甲状腺腫瘍はみられなかった。ラットでは、経口投与後に甲状腺濾胞細胞腺腫および腺がんの高い発生率、あるいは肝細胞腺腫またはジンバル腺やマイボーム腺の腫瘍の発生数増加がみられた。しかし、これらの試験には欠点がある。

チオ尿素は、DHPN によってイニシエートしたラットの甲状腺腫瘍をプロモートしたが、ラット肝病巣試験では、ジエチルニトロソアミンまたは DHPN でイニシエート後、プロモート作用を示さなかった。

チオ尿素は胎盤関門を通過する。ラットの母体毒性量(飲料水中 0.25%、350 mg/kg 体重/日)は、胎仔に対し毒性を示した。

チオ尿素 50 mg/kg 体重/日の 2、4、6 ヶ月投与によりヒツジに引き起こされた甲状腺機能低下は、身体的発達、生殖/妊娠行動、および子宮内の胎仔の発達に有害影響を与えた。雄の仔ヒツジを用いた同様の試験では、雄の生殖発生に有害影響がみられた。げっ歯類での限定的な試験では、催奇形作用は観察されていない。

11.1.2 耐容摂取量および耐容濃度の設定基準

空気中濃度 0.6~12 mg/m³ のチオ尿素に暴露した作業員 45 人中 17 人に、甲状腺過形成が認められた。体重 70kg の作業員が 1 時間に 1 m³ を 1 日に 8 時間吸入し、完全に取り込まれたと仮定すると、この空気中濃度は 0.07~1.4 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。

甲状腺抑制剤としての使用に関するデータによると、チオ尿素<15 mg/日(70 kg の成人で<0.2 mg/kg 体重/日)では影響がなかったが、70 mg/日(約 1.0 mg/kg 体重/日)では影響がみられた(Winkler et al., 1947)。

適切な研究に欠ける上、甲状腺の生化学的・生理学的機能に種差がみられるため、動物

試験に基づき耐容摂取量や耐容濃度を設定するのは困難である。

ラットでは発がん物質であることが示されているが、TSH 値上昇の原因となるホルモン不均衡のため、げっ歯類は甲状腺腫瘍誘発に対しヒトより感受性が高いことが、証拠の重みによって示されている。目下、甲状腺がんの明確なリスク因子は放射線のみであるが、甲状腺がんの過剰リスクを甲状腺腫(甲状腺機能低下)と関連付ける研究もある(Hill et al., 1998; Franceschi & Dal Maso, 1999)。

職場環境で問題となる暴露のシナリオは、皮膚接触(およびその結果の感作)である。

11.1.3 リスクの総合判定

職業性暴露研究によりドイツの工場でのチオ尿素の生産・包装区域から得られた測定データでは、空気中の平均濃度(総粉塵中のチオ尿素)は 0.085 mg/m^3 (最大 0.32 mg/m^3) と報告されている(BUA, 1995)。ロシアの研究で報告されたデータによれば、衛生上の予防措置が取られなければ、少なくともこれらの最大値では健康上のリスクが存在する可能性がある。

11.1.4 危険有害性判定における不確実性

職業性暴露データ(Talakin et al., 1985)の正確度は不明である。

抗甲状腺薬としてのチオ尿素使用による臨床経験はかなり豊富にあるが、無作用量は、甲状腺機能の評価に今日のような高感度法を用いない、古い研究から得たごく限られた情報に基づいて推定されている。その上、調査対象は健康な作業員ではなく甲状腺機能亢進症患者であった。

高用量のチオ尿素は、甲状腺機能低下および甲状腺腫瘍を誘発し、ラットで甲状腺にニトロソアミン誘発性の発がんを、さらに、マウスで甲状腺腫瘍のない甲状腺機能低下をプロモートした。これらの腫瘍は甲状腺機能低下によって誘発される可能性はあるが、チオ尿素の弱い遺伝毒性を示した研究もあり、発がんのメカニズムは完全に解明されていない。暴露したヒトでチオ尿素の発がん作用を調べた研究はない。

甲状腺の生化学的・生理学的機能には種差が存在し、ヒトと比較してげっ歯類の甲状腺はより活発であり、甲状腺ホルモンの代謝回転に関しより高レベルで働くことが示されて

いる。

作業環境暴露の推定は、ごく限られたデータに基づいている。

11.2 環境への影響評価

11.2.1 地表水への影響評価

チオ尿素の物理化学的性質およびその用途に基づいたおもな環境の標的コンパートメントは、水圏と考えられる。

ヘンリー定数によれば、チオ尿素は水溶液から蒸発するとは考えられず、水中では加水分解しにくい。直接光分解は考えられないが、ヒドロキシラジカルとの反応により光化学的酸化を受ける。水圏および大気中の半減期は、それぞれ 17 日および 2.4 時間と計算できる。入手可能なデータによると、チオ尿素は長期の順化期間を経て始めて、適合するマイクロフローラによって分解される。したがって、生物的または非生物的除去に適さない条件下では、地表水や底質に長期間存在すると考えられる。しかし、底質粒子への吸着は考えられない。

生物蓄積に関し入手可能な実験データならびに n-オクタノール/水分配係数測定値は、水生生物におけるチオ尿素の生物蓄積の可能性がないことを示している。

水生環境に関するリスクの総合判定は、(地方または地域の)予測環境濃度(PEC：測定あるいはモデル濃度に基づく)と予測無作用濃度(PNEC)の比率を計算することで実施できる(EC, 1996)。

さまざまな産業系発生源全体からの放出量は、入手可能なデータでは定量できない。さらに、現在のモニタリングデータで利用可能なものはない。したがって、水圏におけるチオ尿素の PEC は測定不能である。

地表水の PNEC は、慢性試験で得た有効な NOEC の最低値を、適切な不確実係数または評価係数で割ることで計算できる。すなわち：

$$\text{PNEC} = (0.25 \text{ mg/litre})/50 = 0.005 \text{ mg/L}$$

- ・オオミジンコの 21 日間生殖試験から得た NOEC 最低値は 0.25 mg/L
- ・不確実係数は 50。EC(1996)によると、少なくとも 2 つの栄養段階(藻およびミジンコ) に関し長期毒性データが入手できる場合は、この係数を適用する。

欧州連合の管轄下では、PEC/PNEC 比が 1 以下の物質については、これ以上の情報、検査、ならびに既に適用されている以上のリスク削減策は必要とされない。したがって、地表水中のチオ尿素濃度の測定値または計算値が 0.005 mg/L 未満の場合、いかなる規制措置も取られない。

該当する水生コンパートメントの現状のモニタリングデータがないため、量的リスク評価はできない。しかし、環境運命、生物蓄積、および生態毒性に関し入手可能で信頼できるデータからは、水生生物に対するチオ尿素の重大なリスクは予想できない(漏出事故の場合を除く)。

11.2.2 陸生生物種への影響評価

土壌への吸着係数測定値および観察される土壌中の(ゆっくりした)生物分解によると、地表におけるチオ尿素の蓄積は考えられない。残余のチオ尿素の土壌から地下水への浸出は除外できない。

陸生コンパートメントに関しては、微生物、高等植物、ミミズ、線虫、および昆虫の毒性試験が利用できる。最小影響濃度はカブ(*Brassica rapa*; 14 日間 EC₅₀ = 15 mg/kg 土壌乾燥重量)で報告されている。陸生脊椎動物に対するチオ尿素の毒性、あるいは生態系への影響についての研究は見当たらない。

チオ尿素の土壌中濃度測定値は入手できないため、リスクの量的判定はできない。しかし、公表されている陸生生物種の毒性実験データ、低い生物蓄積能、および土壌に放出された場合の予測環境運命によれば、チオ尿素が陸生生物種に対し重大なリスクになるとは考えられない(漏出事故の場合を除く)。

11.2.3 環境への影響評価における不確実性

地表水および土壌中のチオ尿素濃度測定値がないため、これらの環境コンパートメントの量的リスク評価を行うことはできない。

12. 国際機関によるこれまでの評価

IARC (2001)は、チオ尿素の発がん性に関し、ヒトの証拠は不十分であり、実験動物での証拠は限定的であると結論している。したがって、全体としてチオ尿素はヒトで発がん性を示すものとは分類できない(Group 3)。

REFERENCES

Alavi Shoushtari SM, Safaii M (1993) Effects of hypothyroidism on the reproductive system of female lambs. *Journal of the Veterinary Faculty of the University of Tehran*, 48:40–35.

Anbar M, Neta P (1967) A compilation of specific bimolecular rate constants for the reactions of hydrated electrons, hydrogen atoms and hydroxyl radicals with inorganic and organic compounds in aqueous solution. *International Journal of Applied Radiation and Isotopes*, 18:493–523.

Astwood EB (1943) The chemical nature of compounds which inhibit the function of the thyroid gland. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 78:79–89.

Astwood EB, Bissell A, Hughes AM (1945) Further studies on the chemical nature of compounds which inhibit the function of the thyroid gland. *Endocrinology*, 37:456–481.

Bartels S, Schauder S (1994) [Photoallergic contact dermatitis and persistent light reaction from thiourea in blueprint paper.] *Aktuelle Dermatologie*, 20:182–184 (in German).

Batiste-Alentorn M, Xamena N, Creus A, Marcos R (1991) Genotoxicity studies with the unstable zeste-white (UZ) system of *Drosophila melanogaster*: results with ten carcinogenic compounds. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 18:120–125.

Batiste-Alentorn M, Xamena N, Creus A, Marcos R (1994) Further studies with the somatic white-ivory system of *Drosophila melanogaster*: genotoxicity testing of ten carcinogens. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 24:143–147.

Bhide M (1991) Thiourea as a xenobiotic, showing its adverse effects on mortality, behaviour and metamorphosis and on histopathological and cytological changes in the developing ovaries of *Dysdercus similis*. *Functional and Developmental Morphology*, 1(1):27–34.

Blume H, Ahlsdorf B (1993) Prediction of pesticide behavior in soil by means of simple field tests. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 26:313–332.

Brams A, Buchet JP, Crutzen-Fayt MC, De Meester C, Lauwerys R, Leonaed A (1987) A comparative study, with 40 chemicals, of the efficiency of the *Salmonella* assay and the SOS chromotest (kit procedure). *Toxicology Letters*, 38:123–133.

Broecker B, Fischer R, Gerber HG, Görlitz G, Markert M, Wellens H (1984) *Überprüfung der Durchführbarkeit von Prüfungsvorschriften und der Aussagekraft der Stufe 1 und 2 des Chemikaliengesetzes. FE-Vorhaben 10604011/07*. Berlin, Umweltbundesamt.

BUA (1995) *Thiourea*. German Chemical Society (GDCh) Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance (BUA). Stuttgart, S. Hirzel, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft (BUA Report 179).

Capen CC, Dybing E, Rice JM, Wilbourn JD, eds. (1999) Species differences in thyroid, kidney and urinary bladder carcinogenesis. *IARC Scientific Publications*, 147:1–225.

CARB (1997) *Thiourea*. Sacramento, CA, California Air Resources Board, 4 pp. (Toxic Air Contaminant Fact Sheets; available at <http://>).

Casas CB, Koppisch E (1952) The thyroid and adrenal glands of castrated C3H mice treated with thiourea. *Endocrinology*, 51:322.

Caspary WJ, Daston DS, Myhr BC, Mitchell AD, Rudd CJ, Lee PS (1988) Evaluation of the L5178Y mouse lymphoma cell mutagenesis assay: interlaboratory reproducibility and assessment. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 12(Suppl. 13):195–229.

Crebelli R, Bellincampi D, Conti G, Conti L, Morpurgo G, Carere A (1986) A comparative study on selected chemical carcinogens for chromosome malsegregation, mitotic crossing-over and forward mutation induction in *Aspergillus nidulans*. *Mutation Research*, 172:138–149.

Curtis M, Curran C, Ward C (1981) Aquatic toxicity testing as fundament for a spill prevention program. In: *Proceedings of the 1980 National Conference on Control of Hazardous Material Spills*. New York, NY, American Institute of Chemical Engineers, pp. 284–288.

Dalton AJ, Morris HP, Dubnik CS (1948) Morphologic changes in the organs of female C3H mice after long-term ingestion of thiourea and thiouracil. *Journal of the National Cancer Institute*, 9:201.

Davidson B, Soodak M, Strout HV, Neary JT, Nakamura C, Maloof F (1979) Thiourea and cyanamide as inhibitors of thyroid peroxidase: the role of iodide. *Endocrinology*, 104:919.

DeForge LE, Fantone JC, Kenney JS, Remick DG (1992) Oxygen radical scavengers selectively inhibit interleukin 8 production in human whole blood. *Journal of Clinical Investigation*, 90:2123–2129.

Deichmann WB, Keplinger M, Sala F, Glass E (1967) Synergism among oral carcinogens. IV. The simultaneous feeding of four tumorigens to rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 11:88–103.

Dohler KD, Wong CC, von zur Muhlen A (1979) The rat as a model for the study of drug effects on thyroid function: Consideration of methodological problems. *Pharmacology and Therapeutics*, 5:305–318.

Dooms-Goossens A, Chrispeels MT, de Veylder H, Roelandts R, Willems L, Degreef H (1987) Contact and photocontact sensitivity problems associated with thiourea and its derivatives: a review of the literature and case reports. *British Journal of Dermatology*, 116:573–579.

Dooms-Goossens A, Debusschere K, Morren M, Roelandts R, Coopman S (1988) Silver polish: another source of contact dermatitis reactions to thiourea. *Contact Dermatitis*, 19:133–135.

Downing A, Tomlinson T, Truesdale G (1964) Effect of inhibitors on nitrification in the activated-sludge process. *Journal of the Institute of Sewage Purification*, 6:537–554.

Dybing E, Sanner T (1999) Species differences in chemical carcinogenesis of the thyroid gland, kidney and urinary bladder. *IARC Scientific Publications*, 147:15–32.

EC (1996) *Technical guidance document in support of the Commission Directive 93/EEC on risk assessment for new notified substances and the Commission*

Regulation (EC)1488/94 on risk assessment for existing substances. Brussels, European Commission.

Environment Agency Japan (1985) Report on environmental survey and wildlife monitoring in F.Y. 1982 and 1983. In: *Chemicals in the environment.* Tokyo, Department of Environmental Health, Office of Health Studies, pp. 1–76.

Fautz R, Forster R, Hechenberger CMA, von der Hude W, Kaufmann G, Madle H, Madle S, Miltenberger HG, Mueller L, Pool-Zobel BL, Puri EC, Schmezer P, Seeborg AH, Strobel R, Suter W, Baumeister M (1991) Report of a comparative study of DNA damage and repair assays in primary rat hepatocytes with five coded chemicals. *Mutation Research*, 260:281–294.

Fesch C, Simon W, Haderlein S, Reichert P, Schwarzenbach R (1998) Nonlinear sorption and nonequilibrium solute transport in aggregated porous media: Experiments, process identification and modeling. *Journal of Contaminant Hydrology*, 31:373–407.

Fischer H (1985) *Überprüfung der Durchführbarkeit von Prüfungsvorschriften und der Aussagekraft der Stufen 1 und 2 des Chemikaliengesetzes – 25-Stoffe-Programm – FE-Vorhaben 10604 011. Abschlußseminar am 17./18.01.1985: Auswertung und Übersicht ueber die durchgeführten Prüfungen: Akkumulation; Bioabbau (SCAS-Test).* Berlin, Umweltbundesamt.

Fitzhugh OG, Nelson AA (1948) Liver tumors in rats fed thiourea or thioacetamide. *Science*, 108:626–628.

Fox RB, Harada RN, Tate RM, Repine JE (1983) Prevention of thiourea-induced pulmonary edema by hydroxyl-radical scavengers. *Journal of Applied Physiology, Respiratory Environmental and Exercise Physiology*, 55:1456–1459.

Franceschi S, Dal Maso L (1999) Hormonal imbalances and thyroid cancers in humans. *IARC Scientific Publications*, 147:33–43.

Freitag D, Lay J, Korte F (1984) Environmental hazard profile — test results as related to structures and translation into the environment. In: Kaiser KE, ed. *QSAR in environmental toxicology: proceedings of the workshop on quantitative*

structure–activity relationships (QSAR) in environmental toxicology. Dordrecht, D. Reidel Publishing Company, pp. 111–136.

Freitag D, Ballhorn L, Geyer H, Korte F (1985) Environmental hazard profile of organic chemicals — an experimental method for the assessment of the behavior of organic chemicals in the ecosphere by simple laboratory tests with carbon-14-labeled chemicals. *Chemosphere*, 14:1589–1616.

Friedman MA, Staub J (1976) Inhibition of mouse testicular DNA synthesis by mutagens and carcinogens as a potential simple mammalian assay for mutagenesis. *Mutation Research*, 37:67.

Friesel P, Hansen P-D, Kühn R, Trénel J (1984) *Überprüfung der Durchführbarkeit von Prüfungsvorschriften und der Aussagekraft der Stufen 1 und 2 des Chemikaliengesetzes – Teil VI – FE-Vorhaben 10604 011/08*. Berlin, Umweltbundesamt.

FV (1991) *Forschungsvorhaben "Bewertung wassergefährdender Stoffe - Teil III" Nitrifikationshemmtest - Leuchtbakterienhemmtest*. Ergebnisprotokoll vom 23.5.1991.

Galli A, Schiestl RH (1996) Effects of *Salmonella* assay negative and positive carcinogens on intrachromosomal recombination in G1-arrested yeast cells. *Mutation Research*, 370:209–221.

Gargus JL, Paynter OE, Reese WH (1969) Utilization of newborn mice in the bioassay of chemical carcinogens. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 15:552.

Geier J, Fuchs T (1993) Contact allergy due to 4-*N,N*-dimethylaminobenzene diazonium chloride and thiourea in diazo copy paper. *Contact Dermatitis*, 28:304–305.

Geyer H, Politzki G, Freitag D (1984) Prediction of ecotoxicological behaviour of chemicals: relationship between *n*-octanol/water partition coefficient and bioaccumulation of organic chemicals by alga *Chlorella*. *Chemosphere*, 13: 269–284.

- Geyer H, Scheunert I, 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.
- Giri S, Combs A (1972) Thiourea binding by rat erythrocyte, resistant to trichloroacetic acid denaturation of protein. *Chemico-Biological Interactions*, 5:97–105.
- Giri SN, Hollinger MA, Rice SA (1991a) Effects of thiourea on pulmonary vascular permeability and on lung and plasma histamine levels in rats. *Toxicology Letters*, 57:283–290.
- Giri SN, Hollinger MA, Rice SA (1991b) Effects of thiourea tolerance on plasma histamine, and lung vascular permeability. *Archives of Toxicology*, 65:603–605.
- Glazer I, Orion D (1984) Influence of urea, hydroxurea and thiourea on *Meloidogyne javanica* and infected excised tomato roots in culture. *Journal of Nematology*, 16(2):125–130.
- Gorbman A (1947) Thyroidal and vascular changes in mice following chronic treatment with goitrogens and carcinogens. *Cancer Research*, 7:746.
- Govers H, Ruepert C, Stevens T, Van Leeuwen C (1986) Experimental determination and prediction of partition coefficients of thioureas and their toxicity to *Photobacterium phosphoreum*. *Chemo-sphere*, 15:383–393.
- Grünwald R (1984) *Einfluß von Thioharnstoff auf aerobe biologische Prozesse insbesondere auf die Nitrifikation*. Diplomarbeit im Fachbereich Chemie der Fachhochschule Aalen, pp. 1–70.
- Günther P, Pestemer W (1990) Risk assessment for selected xenobiotics by bioassay methods with higher plants. *Environmental Management*, 14:381–388.
- Hard GC (1998) Recent developments in the investigation of thyroid regulation and thyroid carcinogenesis. *Environmental Health Perspectives*, 106:427–457.
- Hartzell A (1942) Adult life span animal feeding experiments with thiourea (thiocarbamide). *Contributions from the Boyce Thompson Institute*, 12:471–480.

- Hartzell A (1945) Thiourea (thiocarbamide): adult life span feeding experiments with rats. *Contributions from the Boyce Thompson Institute*, 13:501–513.
- Hashimoto A (1979) Salting-out chromatography applied to separation and analysis of mixtures of thioureas and thioacetamide by high performance liquid chromatography. *Analytical Chemistry*, 51(3):385–387.
- Hazleton (1987) *13-week drinking water study in rats with thiourea*. Hazleton Laboratories America Inc. for SKW Trostberg AG, Trostberg, pp. 1–360 (HLA Study No. 2319-119).
- Hellmér L, Bolcsfoldi G (1992) An evaluation of the *E. coli* K-12 uvrB/recA DNA repair host-mediated assay. I. *In vitro* sensitivity of the bacteria to 61 compounds. *Mutation Research*, 272:145–160.
- Hill RN, Crisp TM, Hurley PM, Rosenthal SL, Singh DV (1998) Risk assessment of thyroid follicular cell tumors. *Environmental Health Perspectives*, 106(8):447–457.
- Hollinger MA, Giri SN (1990) Interaction of thiourea with rat lung protein. *Toxicology*, 60:245–251.
- Hollinger MA, Giri SN, Budd E, Hwang F (1974) Tissue distribution and binding of radioactivity from ¹⁴C-thiourea in the rat. *Drug Metabolism and Disposition*, 2:521–525.
- Hollinger MA, Giri SN, Budd E (1976) A pharmacodynamic study of [¹⁴C]-thiourea toxicity in mature, immature, tolerant and nontolerant rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 37:545–556.
- IARC (1974) *Some anti-thyroid and related substances, nitrofurans and industrial chemicals*. Lyon, International Agency for Research on Cancer, pp. 95–109 (IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Man, Volume 7).
- IARC (2001) Thiourea. In: *Some thyrotropic agents*. Lyon, International Agency for Research on Cancer, pp. 703–725 (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 79).

IPCS (2000) *International Chemical Safety Card — Thiourea*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (ICSC 0680).

Jensen H (1957) Biological transformation of thiourea. *Archives of Microbiology*, 23:145–152.

Jiang Z et al. (1989) Genotoxicity of 23 chemicals to *S. cerevisiae*. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 14(Suppl. 15):95 (Environmental Mutagen Society Abstract 272).

Jones RP (1946) Studies on the effect of thiourea and allied substances on the thyroid gland and other organs in rats and mice. *Journal of Pathology and Bacteriology*, 58:483.

Kanerva L, Estlander T, Jolanki R (1994) Occupational allergic contact dermatitis caused by thiourea compounds. *Contact Dermatitis*, 31(4):242–248.

Kanerva L, Estlander T, Jolanki R (2000) Occupational allergic contact dermatitis from trichlorozincates of 4-(dimethylamino)benzediazonium (Diazo A) and 3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl)benzediazonium (Diazo Y) and thiourea in diazo copy paper. *Contact Dermatitis*, 43(3):170–171.

Kellett JK, Beck MH, Auckland G (1984) Contact sensitivity to thiourea in photocopy paper. *Contact Dermatitis*, 11:124.

Kern M, Tatár-Kiss Z, Kertai P, Foeldes I (1980) Teratogenic effect of 2'-thiourea in the rat. *Acta Morphologica Academiae Scientiarum Hungaricae*, 28:259.

Keston AS, Goldsmith ED, Gordon AS, Charipper HA (1944) The effect of thiourea upon the metabolism of iodine by rat thyroid. *Journal of Biological Chemistry*, 152:241–244.

Kobayashi H, Matano O, Goto S (1981) Simultaneous quantitation of thioureas in rat plasma by high-performance liquid chromatography. *Journal of Chromatography*, 207:281–285.

König A, Riedel K (1998) A microbial sensor for detecting inhibitors of nitrification in wastewater. *Biosensors and Bioelectronics*, 13:869–874.

Korte F, Greim H (1981) *Überprüfung der Durchführbarkeit von Prüfungsvorschriften und der Aussagekraft der Grundprüfung des E. Chem. G. Forschungsbericht 10704 006/01*. Neuherberg, Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung München mbH (GSF).

Krieter PA, Ziegler DM, Hill KE, Burk RF (1984) Increased biliary GSSG efflux from rat livers perfused with thiocarbamide substrates for the flavin-containing monooxygenase. *Molecular Pharmacology*, 26:122–127.

Kubota M, Asami T (1985) Source of nitrous acid volatilized from upland soils. *Soil Science and Plant Nutrition (Tokyo)*, 31:35–42.

Lashen E, Starkey R (1970) Decomposition of thioureas by a penicillium species and soil and sewage-sludge microflora. *Journal of General Microbiology*, 64:139–150.

Liden C (1984) Contact allergy to the photographic chemical PBA-1. *Contact Dermatitis*, 11:156.

Loehr R, Matthews J (1992) Loss of organic chemicals in soil: Pure compound treatability studies. *Journal of Soil Contamination*, 1(4):339–360.

Lonati-Galligani M, Lohman PHM, Berends F (1983) The validity of the autoradiographic method for detecting DNA repair synthesis in rat hepatocytes in primary culture. *Mutation Research*, 113:145–160.

Mackay N (1973) The effects of methallibure (I.C.I.33,828) and thiourea on gametogenesis in the firetail gudgeon, *Hypseleotris galii*. *General Comparative Endocrinology*, 20:221–235.

MacKenzie CG, MacKenzie JB (1943) Effect of sulfonamides and thioureas on the thyroid gland and basal metabolism. *Endocrinology*, 32:185–209.

Magnusson B, Kligman A (1970) *Allergic contact dermatitis in the guinea pig. Identification of contact allergens*. Springfield, IL, Charles C. Thomas, pp. 1–139.

MAK (1988) Thiourea. In: Henschler D, ed. *Occupational toxicants: Critical data evaluation for MAK values and classification of carcinogens. Volume 1*. Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area (MAK Commission). Weinheim, VCH Verlagsgesellschaft mbH, pp. 301–312.

MAK (1997) Thiourea. In: Greim H, ed. *Occupational toxicants: Critical data evaluation for MAK values and classification of carcinogens. Volume 14*. Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area (MAK Commission). Weinheim, Wiley-VCH, pp. 143–148.

Malcolm J, Griesbach W, Bielschowsky F (1949) Hyperplasia of the parathyroids associated with osteitis fibrosa in rats treated with thiouracil and related compounds. *British Journal of Experimental Pathology*, 30:17.

McBride J, Van Overbeeke A (1975) Effects of thiourea treatment on sexually maturing and gonadectomized male sockeye salmon (*Oncorhynchus nerka*). *Journal of the Fisheries Research Board of Canada*, 32:11–19.

McClain RM (1995) Mechanistic consideration for the relevance of animal data on thyroid neoplasia to human risk assessment. *Mutation Research*, 333:131–142.

McCleskey PE, Swerlick RA (2001) Clinical review: thioureas and allergic contact dermatitis. *Cutis*, 68(6):387–396.

Mertschenk B, Beck F, Bauer W (1995) Thiourea and thiourea derivatives. In: Elvers B, ed. *Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry*, 5th ed. Volume A26. Weinheim, VCH, pp. 803–815.

MITI (1992) *Biodegradation and bioaccumulation. Data of existing chemicals based on the CSCL Japan*. Tokyo, Ministry of International Trade and Industry, Chemicals Inspection & Testing Institute Japan, pp. 3–99.

Mitsumori T, Onodera H, Takahashi M, Shimo T, Yasuhara K, Takegawa K, Takahashi M, 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 Letters*, 103:19–39.

Morita T, Iwamoto Y, Shimizu T, Masuzawa T, Yanagihara Y (1989) Mutagenicity tests with a permeable mutant of yeast on carcinogens showing false-negative in the *Salmonella* assay. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 37:407–409.

Morris HP, Dubnik A, Dalton A (1946) Effect of prolonged ingestion of thiourea on mammary glands and the appearance of mammary tumors in adult C3H mice. *Journal of the National Cancer Institute*, 7:159.

Nakamura S, Oda Y, Shimada T, Oki I, Sugimoto K (1987) SOS-inducing activity of chemical carcinogens and mutagens in *Salmonella typhimurium* TA1535/pSK1002: Examination with 151 chemicals. *Mutation Research*, 192:239–246.

NAPM (1974a) *Environmental effect of photoprocessing chemicals. Volume 1*. Harrison, NY, National Association of Photographic Manufacturers, Inc.

NAPM (1974b) *Environmental effect of photoprocessing chemicals. Volume 2*. Harrison, NY, National Association of Photographic Manufacturers, Inc.

Nasseri AA, Prasad MC (1987a) Experimental hydrothyroidism in lambs: clinicobiochemical studies. *Indian Journal of Animal Science*, 57:383–387.

Nasseri AA, Prasad MC (1987b) Effects of hypothyroidism on reproductive behaviour in female sheep: clinical studies. *Indian Veterinary Medicine Journal*, 11:191–199.

Niinimäki A (1989) Photocontact allergy from photocopy paper: a report of two cases. In: Frosch PJ, Dooms-Goossens A, Lachapelle J-M, Rycroft RJG, Scheper RJ, eds. *Current topics in contact dermatitis*. Berlin, Springer, pp. 507–509.

NTP (2000) *Eighth annual report on carcinogens*. Research Triangle Park, NC, US Department of Health and Human Services, National Institute of Environmental Health Sciences, National Toxicology Program.

Nurse D (1980) Sensitivity to thiourea in plain printing paper. *Contact Dermatitis*, 6:153–154.

Oesterle D, Deml E (1988) Lack of initiating and promoting activity of thiourea in rat liver foci bioassay. *Cancer Letters*, 41:245–249.

Painter RB (1977) Rapid test to detect agents that damage human DNA. *Nature (London)*, 265:650.

Pandey K, Mishra G, Grover S (1976) Some studies on chemosterilants. I. Thiourea as fungus growth inhibitor. *Science and Culture*, 42:476–477.

Pasche-Koo F, Grosshans E (1991) [Contact dermatitis from thiourea.] *Nouvelles Dermatologiques*, 10:694–696 (in French).

Pergal M, Vukojevic N, Djuric D (1972) Carbon disulfide metabolites excreted in the urine of exposed workers. II. Isolation and identification of thiocarbamide. *Archives of Environmental Health*, 25:42–44.

Peters JP, Man EB, Kydd DM, Engstrom WW, Waters LL (1949) Toxic effects of antithyroid drugs. *Yale Journal of Biological Medicine*, 22:139–197.

Pommier Y, Zwelling LA, Mattern MR, Erickson LC, Kerrigan D, Schwartz R, Kohn KW (1983) Effects of dimethyl sulfoxide and thiourea upon intercalator-induced DNA single-strand breaks in mouse leukemia (L1210) cells. *Cancer Research*, 43:5718–5724.

Poulsen LL, Hyslop RM, Ziegler DM (1979) *S*-Oxygenation of *N*-substituted thioureas catalyzed by the pig liver microsomal FAD-containing monooxygenase. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 198(1):78–88.

Purves HD, Griesbach WE (1947) Studies on experimental goitre. VIII: Thyroid tumours in rats treated with thiourea. *Journal of Experimental Pathology*, 28:46.

Radomski JL, Deichmann WB, MacDonald WE, Glass EM (1965) Synergism among oral carcinogens. I. Results of the simultaneous feeding of four tumorigens to rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 7(5):652–656.

Rheinheimer G, Gericke H, Wesnig J (1990) *Prüfung der biologischen Abbaubarkeit von organischen Chemikalien im umweltrelevanten Konzentrationsbereich*.

Forschungsbericht 106 02 051. Kiel, Institut für Meereskunde der Christian-Albrechts-Universität.

Roberts FP, Wright AL, O'Hagan SA (1990) Hypothyroidism in textile workers. *Journal of the Society of Occupational Medicine*, 40(4):153–156.

Rosin A, Rachmilewitz M (1954) The development of malignant tumors of the face in rats after prolonged treatment with thiourea. *Cancer Research*, 174:494–496.

Rosin A, Ungar H (1957) Malignant tumors in the eyelids and the auricular region of thiourea-treated rats. *Cancer Research*, 17:302–305.

Rossberger S, Andrae U (1987) Background DNA repair synthesis in rat hepatocyte cultures used for genotoxicity testing. *Toxicology in Vitro*, 1:215–223.

Rott B, Viswanathan R, Freitag D, Korte F (1982) Vergleichende Untersuchung der Anwendbarkeit verschiedener Tests zur Überprüfung der Abbaubarkeit von Umweltchemikalien. *Chemosphere*, 11:531–538.

Rougier A, Dupius D, Lotte C, Roguet R, Schaefer H (1983) *In vivo* correlation between stratum corneum reservoir function and percutaneous absorption. *Journal of Investigative Dermatology*, 81:275–278.

Ruddick JA, Newsome WH, Nash L (1976) Correlation of teratogenicity and molecular structure: ethylenethiourea and related compounds. *Teratology*, 13:263–266.

Rudolph P, Boje R (1986) Ökotoxikologie. Grundlagen für die ökotoxikologische Bewertung von Umweltchemikalien nach dem Chemikaliengesetz. In: Vogl J, Heigl A, Schäfer K, eds. *Handbuch des Umweltschutzes*. Landsberg, Ecomed Verlag.

Sarkar SR, Singh L, Uniyal BP (1988) Changes in plasma calcium, magnesium, iron and copper in experimental pulmonary edema in rats. *Journal of Health Science*, XIV:65–68.

Sathyasesan A, Joy K, Kulkarni R (1978) Endocrine changes in fishes in response to pollutants. *Quarterly Journal of Surgical Science*, 14:64–77.

- Saxena P, Mani K (1979) Ovarian recrudescence in freshwater teleost *Channa punctatus* (Bl.), during thiourea treatment. *Indian Journal of Experimental Biology*, 17:1301–1304.
- Schaefer H, Jamouille JC (1988) Skin pharmacokinetics. *International Journal of Dermatology*, 27:351–359.
- Schiestl RH (1989) Nonmutagenic carcinogens induce intrachromosomal recombination in yeast. *Nature (London)*, 337:285–288.
- Seiler JP (1977) Inhibition of testicular DNA synthesis by chemical mutagens and carcinogens. Preliminary results in the validation of a novel short term test. *Mutation Research*, 46:305–310.
- Shepard TH (1963) Metabolism of thiourea ^{35}S by the fetal thyroid of the rat. *Endocrinology*, 72:223–230.
- Shimo T, Mitsumori K, Onodera H, Yasuhara K, Takahashi M, Ueno Y, Hayashi Y (1994a) Time course observation of thyroid proliferative lesions and serum TSH levels in rats treated with thiourea after DHPN initiation. *Cancer Letters*, 85:141–149.
- Shimo T, Mitsumori K, Onodera H, Yasuhara K, Kitaura K, Takahashi M, Kanno J, Hayashi Y (1994b) Synergistic effects of phenobarbital and thiourea on proliferative lesions in the rat liver. *Cancer Letters*, 81:45–52.
- Simmon VF, Rosenkranz HS, Zeiger E, Poirier LA (1979) Mutagenic activity of chemical carcinogens and related compounds in the intraperitoneal host-mediated assay. *Journal of the National Cancer Institute*, 62:911–918
- Sina JF, Bean CL, Dysart GL, Taylor VI, Bradley MO (1983) Evaluation of the alkaline elution/rat hepatocyte assay as a predictor of carcinogenic/mutagenic potential. *Mutation Research*, 113:357–391.
- Slanina P, Ullberg S, Hammarstroem L (1973) Distribution and placenta transfer of ^{14}C -thiourea and ^{14}C -thiouracil in mice studied by whole-body autoradiography. *Acta Pharmacologica et Toxicologica*, 32:358–368.

Smith CC (1950) A short term chronic toxicity test. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 100:408–420.

Sokkar S, Soror A, Ahmed Y, Ezzo O, Hamouda M (2000) Pathological and biochemical studies on experimental hypothyroidism in growing lambs. *Journal of Veterinary Medicine, Series B*, 47(9):641–652.

Speranski NJ, Zacharow IR, Taranucha NM (1969) [Occupational skin diseases in workers at a thiourea-processing factory.] *Gigiena Truda i Professional'nye Zabolevaniya*, 13:50–51 (in Russian) [cited in MAK, 1988].

Stelzner TJ, Welsh CH, Berger E, McCullough RG, Morris K, Repine JE, Wel JV (1987) Antiarrhythmic agents diminish thiourea-induced pulmonary vascular protein leak in rats. *Journal of Applied Physiology*, 63:1877–1883.

Swedish Criteria Group for Occupational Standards (1999) Scientific basis for Swedish occupational standards. XX. Consensus report for thiourea. *Arbete och hälsa*, 26:97–109.

Takegawa K, Mitsumori K, Onodera H, Mutai M, Kitaura K, Takahashi M, Uneyama C, Yasuhara K, Yanai M, Masegi T, Hayashi T (1997) UDP-GT involvement in the enhancement of cell proliferation in thyroid follicular cell proliferative lesions in rats treated with thio-urea and vitamin A. *Archives of Toxicology*, 71:661–667.

Talakin YUN, Kolornoiskaya M, Meleknin UD, Grishina KA, Chernykh LY, Kondratenko LA (1985) Functional status of the thyroid gland of workers employed in thiourea manufacture. *Gigiena Truda i Professional'nye Zabolevaniya*, 9:50–51 [cited in Swedish Criteria Group for Occupational Standards, 1999].

Talakin Y, Kurilova V, Savchenko M, Ivanova L, Kostezkaia N (1990) Immune reactivity state in the workers engaged in the processing of thiourea, ammonium thiocyanate, and cobalt and manganese salts. *Gigiena Truda i Professional'nye Zabolevaniya*, 11:18–20 [cited in BUA, 1995].

Teramoto S, Kaneda M, Aoyama H, Shiramu Y (1981) Correlation between the molecular structure of *N*-alkylureas and *N*-alkylthioureas and their teratogenic properties. *Teratology*, 23:335.

Thomas RG (1990) Volatilization from water. In: Lyman WJ, Reehl WF, Rosenblatt DH, eds. *Handbook of chemical property estimation methods*. Washington, DC, American Chemical Society.

TNO (1978) *Acute dermal toxicity study with the product "Thioharnstoff" in albino rabbits*. Central Institute for Nutrition and Food Research, Netherlands, for SKW Trostberg AG, Trostberg, 8 pp. (Report No. R 5693).

TNO (1979a) *Study on the percutaneous absorption of thiourea by the rabbit*. Central Institute for Nutrition and Food Research, Netherlands, for SKW Trostberg AG, Trostberg, 7 pp. (Report No. R 6259).

TNO (1979b) *Acute inhalation toxicity study of a 10% aqueous solution of "Thioharnstoff" with rats*. Central Institute for Nutrition and Food Research, Netherlands, for SKW Trostberg AG, Trostberg, 5 pp. (Report No. R 6264).

TNO (1979c) *Evaluation of "Kalkstickstoff" and "Thioharnstoff" in the micronucleus test*. Central Institute for Nutrition and Food Research, Netherlands, for SKW Trostberg AG, Trostberg (Report No. R 6012).

TNO (1980) *Study on the percutaneous absorption of thiourea by the rabbit. Part II*. Central Institute for Nutrition and Food Research, Netherlands, for SKW Trostberg AG, Trostberg, 6 pp. (Report No. R 6369).

TNO (1983a) *Primary skin irritation test with thiourea in albino rabbits*. Institute CIVO–Toxicology and Nutrition, TNO, Netherlands, for SKW Trostberg AG, Trostberg (Report B 83-61/36).

TNO (1983b) *Eye irritation test with thiourea, 10% aqueous solution, in albino rabbits*. Institute CIVO–Toxicology and Nutrition, TNO, Netherlands, for SKW Trostberg AG, Trostberg (Report No. R 83.312/230061-36).

TNO (1990) *Biodegradability of thiourea according to a modified MITI test (OECD 301C)*. TNO Division of Technology for Society, Netherlands, for SKW Trostberg AG, Trostberg, pp. 1–25 (Report No. R 89/218).

Torres V, Campos Lopes J, Lobo L, Pinto Soares A (1992) Occupational contact dermatitis to thiourea and dimethylthiourea from diazo copy paper. *American Journal of Contact Dermatitis*, 3:37–39.

Ungar H, Rosin A (1960) The histogenesis of thiourea-induced carcinoma of the auditory duct sebaceous (Zymbal's) glands in rats. *Archivio "De Vecchi" per l'Anatomia Patologica e la Medicina Clinica*, 31:419.

US EPA (1999) *Toxics Release Inventory*. US Environmental Protection Agency, at website <http://www.epa.gov/tri/>.

Vanderlaan WP, Storrie VM (1955) A survey of the factors controlling thyroid function, with especial reference to newer views on antithyroid substances. *Pharmacological Reviews*, 7:301.

Van der Leun J, De Kreek E, Deenstra-van Leeuwen H, van Weelden H (1977) Photosensitivity owing to thiourea. *Archives of Dermatology*, 113:1611.

van Gerwen HJL, Alkemade JAC, van der Valk PGM (1996) [Photocontact allergy to thiourea as a component of photocopy paper: photocontact eczema of "airborne allergic contact dermatitis."] *Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie*, 6:194–195 (in Dutch).

Vasquez-Lopez E (1949) The effects of thiourea on the development of spontaneous tumours on mice. *British Journal of Cancer Research*, 3:401.

Vogel EW, Nivard MJM (1993) Performance of 181 chemicals in a *Drosophila* assay predominantly monitoring interchromosomal mitotic recombination. *Mutagenesis*, 8:57–81.

Wagner R, Kayser G (1990) Laboruntersuchungen zur Hemmung der Nitrifikation durch spezielle Inhaltsstoffe industrieller und gewerblicher Abwässer. *GWF-Wasser/Abwasser*, 131(4):165–177.

Wangenheim J, Bolcsfoldi G (1988) Mouse lymphoma L5178Y thymidine kinase locus assay of 50 compounds. *Mutagenesis*, 3:193–205.

- Weast R, Astle M, eds. (1979) Physical constants of organic compounds. In: *CRC handbook of chemistry and physics*. Boca Raton, FL, CRC Press, p. C-540.
- Williams RH, Kay GA (1947) Thiouracils and thioureas: comparisons of the absorption, distribution, destruction and excretion. *Archives of Internal Medicine*, 80:37–52.
- Winkler AW, Man EB, Danowski TS (1947) Minimum dosage of thiourea, given together with iodine medication, necessary for the production and maintenance of a remission in hyperthyroidism. *Journal of Clinical Investigation*, 26:446–452.
- Yamaguchi T (1980) Mutagenicity of isothiocyanates, isocyanates and thioureas on *Salmonella typhimurium*. *Agricultural and Biological Chemistry*, 44:3017–3018.
- Yanagisawa K, Nishio K, Gotoh S (1987) Screening for carcinogens by the DNA synthesis inhibition test using human fibroblasts. *Mutation Research*, 183:89–94.
- Zaslawska AG (1964) [Changes in blood and organs through continuous intoxication with thiourea.] *Klinicheskaya Meditsina (Moscow)*, 42:129–132 (in Russian) [cited in MAK, 1988].
- Ziegler DM (1978) Intermediate metabolites of thiocarbamides, thioureylenes and thioamides; mechanism of formation and reactivity. *Biochemical Society Transactions*, 6:94–96.
- Ziegler-Skylakakis K, Rossberger S, Andrae U (1985) Thiourea induces DNA repair synthesis in primary rat hepatocyte cultures and gene mutations in V79 Chinese hamster cells. *Archives of Toxicology*, 58:5–9.
- Ziegler-Skylakakis K, Nill S, Pan JF, Andrae U (1998) S-Oxygenation of thiourea results in the formation of genotoxic products. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 31:362–373.

APPENDIX 1 — SOURCE DOCUMENTS

BUA (1995) Thiourea. German Chemical Society (GDCh) Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance (BUA). Stuttgart, S. Hirzel, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft (BUA Report 179)

The objective of BUA assessments is to serve as a basis for the instigation of administrative measures when there are indications of risks of a chemical to health or to the environment.

For the BUA review process, the company that is in charge of writing the report (usually the largest manufacturer in Germany) prepares a draft report using literature from an extensive literature search as well as internal company studies. This draft is subject to a peer review in several readings of a working group consisting of representatives from government agencies, the scientific community, and industry.

The English translation of this BUA report was published in 1998.

MAK (1988) Thiourea. In: Henschler D, ed. *Occupational toxicants: Critical data evaluation for MAK values and classification of carcinogens. Volume 1.* Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area (MAK Commission). Weinheim, VCH Verlagsgesellschaft mbH, pp. 301–312

MAK (1997) Thiourea. In: Greim H, ed. *Occupational toxicants: Critical data evaluation for MAK values and classification of carcinogens. Volume 14.* Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area (MAK Commission). Weinheim, Wiley-VCH, pp. 143–148

The scientific documentations of the German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area (MAK Commission) are based on critical evaluations of the available toxicological and occupational medical data from extensive literature searches and of well documented industrial data. The evaluation documents involve a critical examination of the quality of the database, indicating inadequacy or doubtful validity of data and identification of data gaps. This critical evaluation and the classification of substances are the result of an extensive

discussion process by the members of the Commission, proceeding from a draft documentation prepared by members of the Commission, by ad hoc experts, or by the Scientific Secretariat of the Commission. Scientific expertise is guaranteed by the members of the Commission, which consists of experts from the scientific community, industry, and employer associations.

APPENDIX 2 — CICAD PEER REVIEW

The draft CICAD on thiourea was sent for review to institutions and organizations identified by IPCS after contact with IPCS national Contact Points and Participating Institutions, as well as to identified experts. Comments were received from:

R. Benson, US Environmental Protection Agency, Denver, CO, USA

R. Chhabra, National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, NC, USA

M. Cikrt, National Institute of Public Health, Prague, Czech Republic

G. Dura, Fodor Jozsef National Public Health Centre, Budapest, Hungary

E. Dybing, Norwegian Public Health Institute, Oslo, Norway

C. Elliott-Minty, Health and Safety Executive, Bootle, Merseyside, United Kingdom

L. Fishbein, Fairfax, VA, USA

E. Frantik, National Institute of Public Health, Prague, Czech Republic

R.F. Hertel, Federal Institute for Health Protection of Consumers and Veterinary Medicine, Berlin, Germany

A. Hirose, National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan

H. Kivisto, Finnish Institute of Occupational Health, Helsinki, Finland

H. Malcolm, Centre for Ecology and Hydrology, Monks Wood, United Kingdom

M. Mercier, Scientific Institute of Public Health, Brussels, Belgium

H. Nagy, National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, OH, USA

E. Savigny, Health and Safety Executive, Bootle, Merseyside, United Kingdom

J. Sekizawa, National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan

F. Simeonova, Center of Hygiene, Medical Ecology and Nutrition, Sofia, Bulgaria

E. Soderlund, Norwegian Institute of Public Health, Oslo, Norway

J. Stauber, Centre for Advanced Analytical Chemistry, Bangor, Australia

M. Sweeney, National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, OH,
USA

J.H.M. Temmink, Wageningen Agricultural University, Wageningen, The Netherlands

M. Warholm, Institute of Environmental Medicine, Stockholm, Sweden

APPENDIX 3 — CICAD FINAL REVIEW BOARD

Monks Wood, United Kingdom,

16–19 September 2002

Members

Dr R. Benson, US Environmental Protection Agency, Region VIII, Denver, CO, USA

Mr R. Cary, Health and Safety Executive, Bootle, Merseyside, United Kingdom

Dr R. Chhabra, National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, NC, USA

Dr S. Chou, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR), Atlanta, GA, USA

Dr S. Czerczak, Nofer Institute of Occupational Medicine, Lodz, Poland

Dr S. Dobson, Centre for Ecology and Hydrology, Monks Wood, Abbots Ripton, Huntingdon, Cambridgeshire, United Kingdom

Dr G. Dura, National Institute of Environmental Health, Jozsef Fodor Public Health Centre, Budapest, Hungary

Dr L. Fishbein, Fairfax, VA, USA

Dr H. Gibb, National Center for Environmental Assessment, US Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA

Dr Y. Hayashi, Division of Chem-Bio Informatics, National Institute of Health Sciences, Ministry of Health, Labour and Welfare, Tokyo, Japan

Dr R.F. Hertel, Federal Institute for Health Protection of Consumers and Veterinary Medicine, Berlin, Germany

Dr A. Hirose, Division of Risk Assessment, National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan

Mr P. Howe, Centre for Ecology and Hydrology, Monks Wood, Abbots Ripton,
Huntingdon, Cambridgeshire, United Kingdom

Prof. J. Jeyaratnam, Colombo, Sri Lanka

Dr J. Kielhorn, Fraunhofer Institute of Toxicology and Aerosol Research, Hanover,
Germany

Prof. Y.-X. Liang, School of Public Health, Fudan University, Shanghai Medical
College, Shanghai, People's Republic of China

Dr R. Liteplo, Existing Substances Division, Environmental Contaminants Bureau,
Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada

Ms M.E. Meek, Existing Substances Division, Safe Environments Programme, Health
Canada, Ottawa, Ontario, Canada

Mr F.K. Muchiri, Directorate of Occupational Health and Safety Services, Nairobi,
Kenya

Dr O. Sabzevari, Department of Toxicology & Pharmacology, Faculty of Pharmacy,
Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Dr J. Sekizawa, Division of Chem-Bio Informatics, National Institute of Health
Sciences, Tokyo, Japan

Dr F.P. Simeonova, Sofia, Bulgaria

Dr J. Stauber, CSIRO Energy Technology, Centre for Advanced Analytical Chemistry,
Bangor, Australia

Dr M.H. Sweeney, Document Development Branch, Education and Information
Division, National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, OH, USA

Dr K. Ziegler-Skylakakis, European Commission, DG Employment & Social Affairs,
Luxembourg

Resource Persons

Dr C. Cowles, Health and Safety Executive, Industrial Chemicals Unit HD, Bootle, Merseyside, United Kingdom

Dr C. Elliott-Minty, Health and Safety Executive, Industrial Chemicals Unit HD, Bootle, Merseyside, United Kingdom

Dr K. Fuller, Health and Safety Executive, Industrial Chemicals Unit HD, Bootle, Merseyside, United Kingdom

Observers

Mr A.G. Berends, Solvay S.A., Brussels, Belgium; European Chemical Industry Council / European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (CEFIC/ECETOC)

Mr W. Gullede, American Chemistry Council, Arlington, VA, USA

Mr C. Newsome, Dow Chemical Company Limited, West Drayton, Middlesex, United Kingdom; European Chemical Industry Council / European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (CEFIC/ECETOC)

Mr M.A. Pemberton, Wilmslow, United Kingdom; European Chemical Industry Council / European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (CEFIC/ECETOC)

Mr W. Stott, Dow Chemical Company, Midland, MI, USA; European Chemical Industry Council / European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (CEFIC/ECETOC)

Mr J.M. Waechter, Jr, The Dow Chemical Company, Midland, MI, USA; European Chemical Industry Council / European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (CEFIC/ECETOC)

Secretariat

Dr A. Aitio, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Mr T. Ehara, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Mr H. Malcolm, Centre for Ecology and Hydrology, Monks Wood, Abbots Ripton, Huntingdon, Cambridgeshire, United Kingdom

Ms C. Vickers, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

国際化学物質安全性カード

チオ尿素

ICSC番号:0680

チオ尿素 THIOUREA Thiocarbamide Isothiourea $\text{CH}_4\text{N}_2\text{S} / \text{H}_2\text{NCSNH}_2$ 分子量:76.1			
CAS登録番号:62-56-6 RTECS番号:YU2800000 ICSC番号:0680 国連番号:2811 EC番号:612-082-00-0			
災害／ 暴露のタイプ	一次災害／ 急性症状	予防	応急処置／ 消火薬剤
火災	可燃性。 火災時に刺激性もしくは有毒なフュームやガスを放出する。	裸火禁止。	粉末消火薬剤、水噴霧、泡消火薬剤、二酸化炭素。
爆発	アクリロレインと接触すると火災および爆発の危険性がある。		火災時:水を噴霧して容器類を冷却する。
身体への暴露		あらゆる接触を避ける!	いずれの場合も医師に相談!
吸入	咳。	細かい粉塵やミストの吸入を避ける。局所排気または呼吸用保護具。	新鮮な空気、安静。医療機関に連絡する。
皮膚		保護手袋、保護衣。	汚染された衣服を脱がせる。洗い流してから水と石鹸で皮膚を洗浄する。医療機関に連絡する。
眼	発赤。	顔面シールド、または粉末の場合には呼吸用保護具と眼用保護具の併用。	数分間多量の水で洗い流し(できればコンタクトレンズをはずして)、医師に連れて行く。
経口摂取		作業中は飲食、喫煙しない。食事前に手を洗う。	吐かせる(意識がある場合のみ)。医療機関に連絡する。
漏洩物処理		貯蔵	包装・表示
<ul style="list-style-type: none"> ・危険区域から立ち退く ・専門家に相談する ・下水に流してはならない。 ・こぼれた物質をふた付き容器内に掃き入れる;湿らせてもよい場合は、粉塵を避けるために湿らせてから掃き入れる。 ・残留分を注意深く集め、安全な場所に移す。 ・この物質を環境中に放出してはならない。 ・化学保護衣、 ・(個人用保護具:有害粒子用P2フィルター付マスク)。 		<ul style="list-style-type: none"> ・酸、食品や飼料、アクリロレイン、酸化剤から離しておく。 ・涼しい場所。 ・密封。 ・換気のよい場所に保管。 	<ul style="list-style-type: none"> ・食品や飼料と一緒に輸送してはならない。 ・海洋汚染物質。 ・EU分類 記号: Xn, N R: 22-40-51/53-63 S: (2)-36/37-61 ・国連危険物分類(UN Haz Class):6.1 ・国連包装等級(UN Pack Group):III
重要データは次ページ参照			
ICSC番号:0680 Prepared in the context of cooperation between the International Programme on Chemical Safety & the Commission of the European Communities © IPCS/CEC, 1993			

チオ尿素

国際化学物質安全性カード

ICSC番号:0680

重 要 デ ー タ	物理的状態、外観: 白色の結晶または粉末 物理的危険性: 化学的危険性: 加熱すると分解し、有毒なフューム(窒素酸化物、イオウ酸化物)を生じる。アクリロレイン、強酸、強力な酸化剤と激しく反応する。 許容濃度: TLVは設定されていない。 MAK:皮膚感作(SH);光感作(PS);発がん性カテゴリ:3B;(DFG 2005)(訳注:詳細はDFGのList of MAK and BAT valuesを参照)	暴露の経路: 体内への吸収経路:エロゾルの吸入、経口摂取 吸入の危険性: 20°Cではほとんど気化しない。しかし、浮遊粒子が急速に有害濃度に達することがある。 短期暴露の影響: 眼を刺激する。 長期または反復暴露の影響: 反復または長期の接触により、皮膚感作を引き起こすことがある。甲状腺に影響を与えることがある。人で発がん性を示す可能性がある。
物理的性質	<ul style="list-style-type: none"> ・融点:182°C ・密度:1.4 g/cm³ ・水への溶解性:溶ける。 	<ul style="list-style-type: none"> ・log Pow (オクタノール/水分配係数): -2.38/-0.95
環境に関するデータ	<ul style="list-style-type: none"> ・水生生物に対して毒性が強い。 	
注		
・作業衣を家に持ち帰ってはならない。		
Transport Emergency Card(輸送時応急処理カード):TEC(R)-61GT2-III		
付加情報		
ICSC番号:0680 更新日:2001.03		チオ尿素
© IPCS, CEC, 1993		

訳注:掲載のICSC日本語版は本CICAD日本語版作成時のものです。ICSCは更新されることがあります。
<http://www.nihs.go.jp/ICSC/> を参照してください。