

[9] チオ尿素

本物質は、第2次とりまとめにおいて生態リスク初期評価結果が公表されているが、健康リスクとともに改めて初期評価を行った。

1. 物質に関する基本的事項

(1) 分子式・分子量・構造式

物質名： チオ尿素

(別の呼称： チオウレア、チオカルバミド、チオカーバミド)

CAS 番号： 62-56-6

化審法官報公示整理番号： 2-1733

化管法政令番号： 1-245

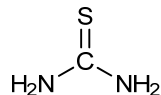
RTECS 番号： YU2800000

分子式： $\text{CH}_4\text{N}_2\text{S}$

分子量： 76.12

換算係数： $1 \text{ ppm} = 3.11 \text{ mg/m}^3$ (気体、 25°C)

構造式：



(2) 物理化学的性状

本物質は水に溶けやすく、常温で白色の固体である¹⁾。

融点	176°C ²⁾ 、 $176\sim 178^\circ\text{C}$ ^{3),4)} 、 182°C ⁵⁾
沸点	分解する ⁵⁾
密度	1.405 g/cm^3 (25°C) ²⁾ 、 1.405 g/cm^3 ³⁾
蒸気圧	$7.49 \times 10^{-8} \text{ mmHg}$ ($=9.98 \times 10^{-6} \text{ Pa}$) (20°C) ⁶⁾ 、 $2.8 \times 10^{-3} \text{ mmHg}$ ($=0.37 \text{ Pa}$) (25°C) ⁷⁾
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	-1.02 ⁸⁾ 、 -1.08 ⁴⁾
解離定数 (pKa)	-1 (25°C) ²⁾
水溶性 (水溶解度)	$1.06 \times 10^5 \text{ mg/1,000 g}$ (20°C) ²⁾ 、 $1.42 \times 10^5 \text{ mg/L}$ (25°C) ⁴⁾

(3) 環境運命に関する基礎的事項

本物質の分解性及び濃縮性は次のとおりである。

生物分解性
<u>好氣的分解</u>
分解率：BOD 2.6%、TOC 7.1%、HPLC 10.0%、UV-VIS 13.5% (試験期間：2週間、被験物質濃度：30 mg/L、活性汚泥濃度：100 mg/L) ⁹⁾
化学分解性
<u>OH ラジカルとの反応性 (大気中)</u>
反応速度定数： $42 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子}\cdot\text{sec})$ (AOPWIN ¹⁰⁾ により計算)

半減期：1.5～15 時間 (OH ラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5$ 分子/cm³ ¹¹⁾ と仮定し計算)

加水分解性

加水分解性の基をもたない¹²⁾

生物濃縮性 (濃縮性がない又は低いと判断される物質¹³⁾)

生物濃縮係数(BCF)：

<0.2 (試験生物：コイ、試験期間：6 週間、試験濃度：3 mg/L) ¹⁴⁾

<2 (試験生物：コイ、試験期間：6 週間、試験濃度：0.3 mg/L) ¹⁴⁾

土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc)：26～315¹⁵⁾

(4) 製造輸入量及び用途

① 生産量・輸入量等

本物質の化審法に基づき公表された製造・輸入数量の推移を表 1.1 に示す^{16),17),18),19),20)}。

表 1.1 製造・輸入数量の推移

平成(年度)	15	16	17	18	19
製造・輸入数量(t) ^{a)}	2,567 ^{b)}	3,410 ^{b)}	3,315 ^{b)}	4,543 ^{b)}	4,727 ^{b)}
平成(年度)	20	21	22	23	24
製造・輸入数量(t) ^{a)}	5,857 ^{b)}	4,271 ^{b)}	4,020 ^{c)}	4,413 ^{c)}	4,176 ^{c)}

注：a) 平成 22 年度以降の製造・輸入数量の届出要領は、平成 21 年度までとは異なっている。

b) 製造数量は出荷量を意味し、同一事業所内での自家消費分を含んでいない値を示す。

c) 製造数量は出荷量を意味し、同一事業者内での自家消費分を含んでいない値を示す。

「化学物質の製造・輸入量に関する実態調査」による製造（出荷）及び輸入量を表 1.2 に示す²¹⁾。

表 1.2 製造（出荷）及び輸入量

平成(年度)	13	16	19
製造（出荷）及び輸入量 ^{a)}	— ^{b)}	— ^{b)}	1,000～10,000 t /年未満

注：a) 化学物質を製造した企業及び化学物質を輸入した商社等のうち、1 物質 1 トン以上の製造又は輸入をした者を対象に調査を行っているが、全ての調査対象者からは回答が得られていない。

b) 公表されていない。

OECD に報告している生産量は、1,000～10,000 t/年未満、輸入量は 1,000 t/年未満である。また、化学物質排出把握管理促進法（化管法）における製造・輸入量区分は、100 t 以上である²²⁾。

② 用途

本物質の多くは、ウレタン樹脂の原料として使われるほか、医薬品、染料、界面活性剤、

殺そ剤、金属防さび剤、有機ゴム添加剤など、さまざまな有機化合物の原料として使われている¹⁾。このほか、メッキ薬品、繊維や紙の加工剤、ボイラー等の洗浄剤、染色助剤として配合されるなど、広範囲の用途に用いられている¹⁾。

なお、我が国における本物質の農薬登録（用途区分：殺菌剤）は、昭和46年7月11日に失効している²³⁾。

(5) 環境施策上の位置付け

本物質は、人健康影響の観点から化学物質審査規制法優先評価化学物質（通し番号:40）に指定されているほか、化学物質排出把握管理促進法第一種指定化学物質（政令番号：245）に指定されている。

本物質は、有害大気汚染物質に該当する可能性がある物質に選定されているほか、人健康影響及び生態影響の観点から水環境保全に向けた取組のための要調査項目に選定されている。

2. 曝露評価

環境リスクの初期評価のため、わが国の一般的な国民の健康や水生生物の生存・生育を確保する観点から、実測データをもとに基本的には化学物質の環境からの曝露を中心に評価することとし、データの信頼性を確認した上で安全側に立った評価の観点から原則として最大濃度により評価を行っている。

(1) 環境中への排出量

本物質は化管法の第一種指定化学物質である。同法に基づき公表された、平成 24 年度の届出排出量¹⁾、届出外排出量対象業種・非対象業種・家庭・移動体^{2),3)}から集計した排出量等を表 2.1 に示す。なお、届出外排出量非対象業種・家庭・移動体の推計はなされていなかった。

表 2.1 化管法に基づく排出量及び移動量（PRTR データ）の集計結果（平成 24 年度）

	届出						届出外（国による推計）				総排出量（kg/年）		
	排出量（kg/年）				移動量（kg/年）		排出量（kg/年）				届出排出量	届出外排出量	合計
	大気	公共用水域	土壌	埋立	下水道	廃棄物移動	対象業種	非対象業種	家庭	移動体			
全排出・移動量	2	151,479	0	0	3,560	304,412	14,096	-	-	-	151,481	14,096	165,577

業種等別排出量(割合)											総排出量の構成比(%)		
												届出	届出外
化学工業	2	150,011	0	0	1,251	60,840	14,096					91%	9%
	(100%)	(99.0%)			(35.1%)	(20.0%)	(100%)						
下水道業													
電気機械器具製造業	0	1,458	0	0	2,300	233,200							
		(1.0%)			(64.6%)	(76.6%)							
金属製品製造業	0	10	0	0	0	1,920							
		(0.007%)				(0.6%)							
非鉄金属製造業	0	0	0	0	0	3,550							
						(1.2%)							
医薬品製造業	0	0	0	0	0	2,560							
						(0.8%)							
自然科学研究所	0	0	0	0	9	1,800							
					(0.3%)	(0.6%)							
ゴム製品製造業	0	0	0	0	0	500							
						(0.2%)							
石油製品・石炭製品製造業	0	0	0	0	0	42							
						(0.01%)							

本物質の平成 24 年度における環境中への総排出量は、約 170 t となり、そのうち届出排出量は約 150 t で全体の 91% であった。届出排出量のうち 0.002 t が大気へ、約 150 t が公共用水域へ排出されるとしており、公共用水域への排出量が多い。この他に下水道への移動量が約 3.6 t、廃棄物への移動量が約 300 t であった。届出排出量の主な排出源は、大気への排出は化学工業のみであり、公共用水域への排出が多い業種は化学工業（99%）であった。

表 2.1 に示したように PRTR データでは、届出排出量は媒体別に報告されているが、届出外排出量の推定は媒体別には行われていないため、届出外排出量対象業種の媒体別配分は届出排出量の割合をもとに行った。届出排出量と届出外排出量を媒体別に合計したものを表 2.2 に示す。

表 2.2 環境中への推定排出量

媒体	推定排出量(kg)
大気	2
水域	165,575
土壌	0

(2) 媒体別分配割合の予測

本物質の環境中の媒体別分配割合は、環境中への排出量を基に USES3.0 をベースに日本固有のパラメータを組み込んだ Mackay-Type Level III 多媒体モデル⁴⁾ を用いて予測した。予測の対象地域は、平成 24 年度に環境中及び公共用水域への排出量が最大であった福島県（大気への排出量 0.0001 t 未満、公共用水域への排出量 150 t）及び大気への排出量が最大であった福井県（大気への排出量 0.0019 t、公共用水域への排出量 0.11 t）とした。予測結果を表 2.3 に示す。

表 2.3 媒体別分配割合の予測結果

媒体	分配割合(%)		
	上段：排出量が最大の媒体、下段：予測の対象地域		
	環境中	大気	公共用水域
	福島県	福井県	福島県
大気	0.0	0.0	0.0
水域	96.9	96.9	96.9
土壌	0.0	0.0	0.0
底質	3.1	3.1	3.1

注：数値は環境中で各媒体別に最終的に分配される割合を質量比として示したものの。

(3) 各媒体中の存在量の概要

本物質の環境中等の濃度について情報の整理を行った。媒体ごとにデータの信頼性が確認された調査例のうち、より広範囲の地域で調査が実施されたものを抽出した結果を表 2.4 に示す。

表 2.4 各媒体中の存在状況

媒体	幾何 平均値 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値	検出率	調査地域	測定年度	文献	
一般環境大気	μg/m ³									
室内空気	μg/m ³									
食物	μg/g									
飲料水	μg/L									
地下水	μg/L									
土壌	μg/g									
公共用水域・淡水	μg/L	<0.14	21	<0.14	310	0.14	2/15	全国	2013	5)
		<100	<100	<100	<100	100	0/2	福島県	2013	6)
		<100	<100	<100	<100	100	0/2	福島県	2012	7)
		200	500	<100	900	100	1/2	福島県	2010	8)
		200	400	<100	800	100	1/2	福島県	2009	9)

媒体	幾何 平均値 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値	検出率	調査地域	測定年度	文献
公共用水域・海水 $\mu\text{g/L}$	<0.14	<0.14	<0.14	<0.14	0.14	0/8	全国	2013	5)
底質(公共用水域・淡水) $\mu\text{g/g}$									
底質(公共用水域・海水) $\mu\text{g/g}$									

注：a) 最大値又は平均値の欄の**太字**で示した数字は、曝露の推定に用いた値を示す。

(4) 人に対する曝露量の推定（一日曝露量の予測最大量）

公共用水域・淡水の実測値を用いて、人に対する曝露の推定を行った（表 2.5）。化学物質の人による一日曝露量の算出に際しては、人の一日の呼吸量、飲水量及び食事量をそれぞれ 15 m^3 、 2 L 及び $2,000 \text{ g}$ と仮定し、体重を 50 kg と仮定している。

表 2.5 各媒体中の濃度と一日曝露量

	媒体	濃度	一日曝露量
平均	大気 一般環境大気	データは得られなかった	データは得られなかった
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水質		
	飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
	地下水	データは得られなかった	データは得られなかった
	公共用水域・淡水	0.14 $\mu\text{g/L}$ 未満程度 (2013) (限られた地域で 200 $\mu\text{g/L}$ の報告がある (2010))	0.0056 $\mu\text{g/kg/day}$ 未満程度 (限られた地域で 8 $\mu\text{g/kg/day}$ の報告がある)
最大値	食物	データは得られなかった	データは得られなかった
	土壌	データは得られなかった	データは得られなかった
	大気		
	一般環境大気	データは得られなかった	データは得られなかった
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水質		
飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった	
地下水	データは得られなかった	データは得られなかった	
公共用水域・淡水	310 $\mu\text{g/L}$ 程度 (2013) (限られた地域で 900 $\mu\text{g/L}$ の報告がある (2010))	12 $\mu\text{g/kg/day}$ 程度 (限られた地域で 36 $\mu\text{g/kg/day}$ の報告がある)	
食物	データは得られなかった	データは得られなかった	
土壌	データは得られなかった	データは得られなかった	

人の一日曝露量の集計結果を表 2.6 に示す。

吸入曝露の予測最大曝露濃度を設定できるデータは得られなかった。一方、化管法に基づく平成 24 年度の大気への届出排出量をもとにプルーム・パフモデル¹⁰⁾を用いて推定した大気中濃度の年平均値は、最大で 0.00030 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ となった。

経口曝露の予測最大曝露量は、公共用水域・淡水のデータから算定すると 12 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度であった。限られた地域を調査対象とした公共用水域・淡水 (900 $\mu\text{g}/\text{L}$) のデータから算出した一日曝露量は 36 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ となる。また、化管法に基づく平成 24 年度の公共用水域・淡水への届出排出量を全国河道構造データベース¹¹⁾の平水流量で除し、希釈のみを考慮した河川中濃度を推定すると、最大で 2,400 $\mu\text{g}/\text{L}$ となった。推定した河川中濃度を用いて経口曝露量を算出すると 96 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ となった。なお、限られた地域を対象とした調査は、公共用水域・淡水の最大値 (310 $\mu\text{g}/\text{L}$) と同一河川で行われた結果であり、また、推定した河川中濃度の最大値 (2,400 $\mu\text{g}/\text{L}$) と公共用水域・淡水の最大値 (310 $\mu\text{g}/\text{L}$) は、同一地点での値である。

生物濃縮性は高くないため、本物質の環境媒体から食物経由の曝露の割合は相対的に大きくないと考えられる。

表 2.6 人の一日曝露量

媒体		平均曝露量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)	予測最大曝露量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)
大気	一般環境大気		
	室内空気		
水質	飲料水		
	地下水		
	公共用水域・淡水	0.0056 (限られた地域で 8)	12 (限られた地域で 36)
食物			
土壌			
経口曝露量合計		0.0056	12
	参考値 1	8	36
総曝露量		0.0056	12
	参考値 1	8	36

注：1) アンダーラインを付した値は、曝露量が「検出下限値未満」とされたものであることを示す。

2) 参考値 1 は、限られた地域を対象とした調査結果を用いた場合を示す。

(5) 水生生物に対する曝露の推定（水質に係る予測環境中濃度：PEC）

本物質の水生生物に対する曝露の推定の観点から、水質中濃度を表 2.7 のように整理した。水質について安全側の評価値として予測環境中濃度（PEC）を設定すると、公共用水域の淡水域で 310 $\mu\text{g}/\text{L}$ 程度、海水域では 0.14 $\mu\text{g}/\text{L}$ 未満程度となった。なお、限られた地域を対象とした環境調査（公共用水域・淡水）において最大 900 $\mu\text{g}/\text{L}$ の報告がある。

化管法に基づく平成 24 年度の公共用水域・淡水への届出排出量を全国河道構造データベース¹¹⁾の平水流量で除し、希釈のみを考慮した河川中濃度を推定すると、最大で 2,400 $\mu\text{g}/\text{L}$ となった。なお、限られた地域を対象とした調査は、公共用水域・淡水の最大値 (310 $\mu\text{g}/\text{L}$) と同一河川で行われた結果であり、また、推定した河川中濃度の最大値 (2,400 $\mu\text{g}/\text{L}$) と公共用水域・淡水の最大値 (310 $\mu\text{g}/\text{L}$) は、同一地点での値である。

表 2.7 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	0.14 µg/L 未満程度 (2013) [限られた地域で 200 µg/L の 報告がある (2010)]	310 µg/L 程度 (2013) [限られた地域で 900 µg/L の 報告がある (2010)]
海 水	0.14 µg/L 未満程度 (2013)	0.14 µg/L 未満程度 (2013)

注：1) 環境中濃度での（ ）内の数値は測定年度を示す。

2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む。

3. 健康リスクの初期評価

健康リスクの初期評価として、ヒトに対する化学物質の影響についてのリスク評価を行った。

(1) 体内動態、代謝

ヒトに 1,000 mg の本物質を経口投与した結果、48 時間で投与量の 75% (60~81%) が尿中に排泄されたが、その 90% は 24 時間後までに排泄されたものであった。また、投与後 3 日間の糞中から本物質は検出されなかった¹⁾。ヒトに 200 mg の本物質を経口投与した結果、本物質は 15 分後には血液中に現れて 30 分後にピーク濃度に達し、48 時間後には血液中では不検出となった。また、本物質は投与 30 分後の尿中に既にあり、48 時間後には尿中から検出されなくなったが、尿中排泄量のほとんどが 24 時間以内に排泄されたものであった²⁾。

ラットに ³⁵S でラベルした本物質 1 mg を腹腔内投与した結果、48 時間で投与した放射活性の 98% 以上が尿中に排泄され、糞中排泄はわずかであり、尿由来の汚染の可能性も考えられた。呼気中には放射活性は排泄されなかった。尿中放射活性のほぼすべてが未変化の本物質であり、尿中放射活性の 6.2% が無機硫酸、5.9% がエーテル硫酸であった。6 時間後の体内の放射活性は甲状腺で最も高く (腎臓や肝臓、肺などよりも約 10 倍)、甲状腺の放射活性は 24、48、72 時間後も 6 時間後の 74%、48%、43% が残留し、体内の平均濃度よりも約 30 倍、55 倍、47 倍も高かった³⁾。

マウスに ¹⁴C でラベルした本物質 0.05 mg を静脈内投与し、全身オートラジオグラフィにより体内分布を調べた結果、甲状腺の放射活性は 5 分後という早い時間で体内の平均濃度よりも高くなり、その後 (4 日間) も他の臓器に比べて高いままであった。高い放射活性は大動脈や大静脈の血管壁、副腎皮質、乳腺、肝臓、肺、腎臓にもみられ、これらの部位では 24 時間持続した。また、高い放射活性は胎仔の甲状腺でもみられたが、胎仔の他の組織や胎盤では母体血の放射活性を超えることはなかった⁴⁾。

ラットに ¹⁴C でラベルした本物質 0.16 mg/kg を経口投与した結果、24 時間で投与した放射活性の 74.5% が尿中に、1.5% が糞中に、2.3% が呼気中に排泄された。0.16 mg/kg を静脈内投与した場合にも 24 時間で投与した放射活性の 77.1% が尿中に、2.0% が糞中に、2.6% が呼気中に排泄され、経口投与と静脈内投与でほぼ同様の結果であった。また、0.16、160 mg/kg を静脈内投与した結果、血漿中の放射活性はタンパク質やペプチドのような高分子と共有結合することが示され、血漿中放射活性の消失半減期 (第 2 相) は 0.16 mg/kg 群で 0.69 時間、160 mg/kg 群で 7.0 時間であり、投与量の増加に伴って半減期も大きく増加した。60 分後の放射活性は 0.16 mg/kg 群では肺、胸腺、ハーダー腺で非常に高かったが、160 mg/kg 群では全身にほぼ均一に分布していた⁵⁾。

ヨウ素又はヨウ化物と過酸化水素の存在下で本物質は甲状腺ペルオキシダーゼによって酸化されて二硫化ホルムアミジンとなるが、この物質は不安定で、pH3.0 を超えると分解して本物質とシアナミド、イオウを生成する。本物質及びシアナミドはどちらも甲状腺ペルオキシダーゼの過酸化及びヨウ素価機能を阻害することが、*in vitro* と *in vivo* で示された⁶⁾。

(2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

① 急性毒性

表 3.1 急性毒性

動物種	経路		致死量、中毒量等
ラット	経口	LD ₅₀	125 mg/kg ⁷⁾
ウサギ	経口	LDLo	6,985 mg/kg ⁷⁾
ラット	吸入	LC ₅₀	195 mg/m ³ (4hr) ⁸⁾
ウサギ	経皮	LD ₅₀	>2,800 mg/kg ⁹⁾

注：() 内の時間は曝露時間を示す。

本物質は眼を刺激する。吸入すると咳を生じ、眼に付くと発赤を生じることがある¹⁰⁾。ヒトの最小致死量として 147 mg/kg という報告があった⁷⁾。

② 中・長期毒性

- ア) Sprague-Dawley ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、0.02、0.1、0.5 および 2.5 mg/L の濃度 (0、0.0028、0.014、0.070 および 0.350 mg/kg/day) で飲水に添加して 13 週間投与した結果、一般状態や体重、組織等に投与に関連した影響はなかった¹¹⁾。この結果から、NOAEL を 2.5 mg/L (0.35 mg/kg/day) 以上とする。
- イ) C3H マウス雌 21 匹を 1 群とし、0、0.25% の濃度 (約 0、125 mg/kg/day) で餌に添加して 13 週間投与した結果、体重への影響はなかった¹²⁾。
- ウ) ラット (系統不明) 雌 29~30 匹を 1 群とし、0、1.72、6.88 および 27.5 mg/kg/day を生涯 (約 3 年間) にわたって飲水投与した結果、1.72 mg/kg/day 以上の群で試験開始から 10 日間に体重の減少 (用量依存性なし) を認めた以外には、一般状態や体重に影響はなく、死亡時の剖検でも主要臓器に影響はなかった。また、マウス (系統不明) 雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、1.72、6.88 および 27.5 mg/kg/day を生涯 (約 2 年間) にわたって飲水投与した結果、一般状態や体重、死亡時の剖検所見に影響はなかった^{13, 14)}。この結果から、NOAEL をラット及びマウスで 27.5 mg/kg/day 以上とする。
- エ) Osborn-Mendel ラット 18 匹を 1 群とし、0、0.01、0.025、0.05、0.1、0.25、0.5 および 1% の濃度で 2 年間混餌投与した結果、0.25% 以上の群で体重増加の抑制を認め、17 ヶ月までに 0.25% 以上の群の全数が死亡した。甲状腺の腫大は 0.25% 以上の群で認められ、甲状腺重量の有意な増加は 0.1% 以上の群、甲状腺濾胞の過形成は 0.05% 以上の群で用量に依存してみられた。肝臓では 0.1% 以上の群で肝細胞の肥大、構造の不規則化、胆管増生、肝細胞の空胞化や硝子様変性がみられた。また、0.25% 以上の群の脾臓で萎縮やうっ血、ヘモジデリン沈着、副腎皮質でうっ血と萎縮、腎尿細管で石灰化した円柱、精子形成の低下又は休止、骨成長 (骨端線) の低下、骨髄の発育不全などもみられた^{15, 16)}。この結果から、NOAEL を 0.025% (12.5 mg/kg/day) とする。

③ 生殖・発生毒性

- ア) Wistar ラット雌に ^{35}S でラベルした本物質 0.8~25 mg を妊娠 12 日から 20 日に単回皮下投与し、1、3、12、24 時間後に屠殺して体内分布を調べた結果、本物質はラットの胎盤を通過し、甲状腺の発達段階に応じて甲状腺に選択的に蓄積され、ヨウ素の代謝に影響を及ぼすと考えられた¹⁷⁾。
- イ) Wistar ラット雌 5~10 匹を 1 群とし、0、240 mg/kg を妊娠 12 日又は 13 日に単回強制経口投与した結果、母ラットへの毒性も催奇形性もなかった¹⁸⁾。
- ウ) Wistar ラット及び ICR マウス雌 3 匹を 1 群とし、1,000、2,000 mg/kg を妊娠 10 日（マウス）又は妊娠 12 日（ラット）に単回強制経口投与した結果、マウスの 2,000 mg/kg 群で 2 匹が死亡し、ラットの 1,000、2,000 mg/kg 群、マウスの 1,000 mg/kg 群で吸収胚の発生率に有意な増加を認めたが、生存胎仔の体重に影響はなく、奇形の発生もなかった¹⁹⁾。
- エ) CF4 ラット雌に 0、0.2% の濃度で妊娠 1 日から 14 日まで飲水投与した結果、0.2% 群の仔に神経系及び骨格系の成長遅延と奇形がみられ、0.25% 濃度の飲水投与では胎仔に成長遅延がみられたとした報告があった²⁰⁾。
- オ) Sprague-Dawley ラット雌 3 匹を 1 群とし、妊娠 14 日から 17 日にかけて 0.4、1.0、1.5、50 mg/day へと徐々に増量しながら強制経口投与し、妊娠 18 日から哺育 10 日まで 100、250 mg/day（約 350、900 mg/kg/day）を強制経口投与し、対照群には同量の水を投与した。その結果、100 mg/day 以上の群の仔で用量に依存した体重増加の有意な抑制、250 mg/day 群の仔で驚愕反射の発現に有意な遅延を認めた。また、授乳 14 日の 250 mg/day 群の仔では遊離サイロキシン（T4）及び総 T4 の有意な低下と甲状腺刺激ホルモン（TSH）の有意な増加がみられ、甲状腺機能低下が明瞭であった。100 mg/day 群の仔では総 T4 の有意な低下がみられただけであり、甲状腺の組織にも異常はなかったが、250 mg/day 群では濾胞腔の減少と小型化がみられ、濾胞上皮の過形成によるものと考えられた²¹⁾。

④ ヒトへの影響

- ア) 本物質を甲状腺抑制剤として用いた複数の臨床試験の報告（1940 年代の報告で、症例報告は含まない）を総括すると、525 人中 49 人（9.3%）の患者に毒性影響がみられ、その内訳は発熱 24 人、胃腸障害 17 人、発疹 9 人、白血球減少 4 人、関節痛及び筋肉痛 4 人、顆粒球減少 1 人、じん麻疹 1 人、リンパ節腫脹 1 人、浮腫 1 人、その他 20 人であった²²⁾。また、本物質による甲状腺機能亢進症の治療を受けていた約 300 人の患者のうち、35 人に本物質による中毒を示唆する症状がみられた。このうち、6 人は明らかに本物質によるものと考えられたが、17 人は明らかに他の原因によるものであった。6 人のうちの 1 人は 15~25 mg/day の投与を 22 ヶ月継続していた患者で、じん麻疹を発症したが、投与を止めると 24 時間以内に消失した。2 人は 210 mg/day、1,000 mg/day の投与を開始した患者であり、強い吐き気や嘔吐が現れ、減量すると治まるが、治療効果がないため増量すると再び吐き気等が現れた。残りの 3 人はそれぞれ 210、210、70 mg/day の投与を受けていた患者で、7、9、13 日に発熱がみられ、投与を中止すると体温は急速に低下し、再び投与すると体温は急速に上昇し、感作の発現によるものと考えられた²³⁾。

- イ) ロシアの工場で機械の保守管理や包装などの作業中に本物質を曝露した労働者にみられた症状は、典型的な甲状腺機能低下症である顔面浮腫、低血圧、徐脈、基礎代謝量の低下を伴う心電図の変化、便秘、腹部膨満、多尿、リンパ球・単球の増加を伴った顆粒球減少であった。血球数に変動が見られ始めたのは曝露から5~6ヶ月後であり、本物質を5~15年間取り扱っていた労働者で症状の発生率が最も高かった^{24,25)}。
- ウ) 本物質や本物質の化合物による接触皮膚炎の症例が多く報告されており、これらの物質を使用したジアゾ式複写用紙、ゴム製品等との接触で発生している^{26,27,28)}。
- エ) 本物質及びレゾルシノールを仕上げ部門で使用していた織物工場で6年間に明らかな甲状腺機能低下の症例が4例発生し、このうち3人は40代の男性労働者であった。このため、全労働者の44% (男性189人、女性48人) を対象としたフォローアップ調査を実施した結果、明らかな甲状腺機能低下の症例はなかったものの、新たに12人 (女性5人、40歳未満3人) が種々の段階の甲状腺機能障害と診断された。局所排気装置の吸入側で測定した本物質濃度は $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、レゾルシノール濃度は $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満であったが、数ヶ月後に測定した職場の気中からはともに不検出であった。周辺地域での甲状腺機能低下の有病率は男性で1/1,000未満、女性で19/1,000であったため、男性労働者の有病率は周辺地域よりも高く、本物質及びレゾルシノールは甲状腺抑制作用を有するため、男性労働者にみられた甲状腺機能低下については曝露との関連が示唆された²⁹⁾。

(3) 発がん性

① 主要な機関による発がんの可能性の分類

国際的に主要な機関での評価に基づく本物質の発がんの可能性の分類については、表 3.2 に示すとおりである。

表 3.2 主要な機関による発がんの可能性の分類

機 関 (年)		分 類
WHO	IARC (2001)	3 ヒトに対する発がん性については分類できない
EU	EU (2008)	3 ヒトに対する発がん性が懸念されるが、それについて評価を行うための有効な情報が十分ではない物質
USA	EPA	—
	ACGIH	—
	NTP (2011)	合理的にヒトに対して発がん性のあることが懸念される物質
日本	日本産業衛生学会 (1995)	第2群B ヒトに対しておそらく発がん性があると判断できる物質のうち、証拠が比較的十分でない物質
ドイツ	DFG	—

② 発がん性の知見

○ 遺伝子傷害性に関する知見

in vitro 試験系では、代謝活性化系 (S9) 添加の有無にかかわらずネズミチフス菌で遺伝

子突然変異を誘発しなかった^{30~35)}。また、大腸菌^{30, 32, 33, 36~39)}、麹菌⁴⁰⁾で遺伝子突然変異を誘発しなかったが、S9 添加・無添加の酵母で遺伝子突然変異^{41, 42, 43)}、染色体内遺伝子組換え^{44, 45)}を誘発した。S9 添加の有無にかかわらずチャイニーズハムスター肺細胞 (V79)⁴⁶⁾、マウスリンパ腫細胞 (L5178Y)⁴⁷⁾で遺伝子突然変異を誘発した報告があったが、誘発しなかったとした報告もあった^{48, 49, 50)}。S9 無添加のチャイニーズハムスター肺細胞 (V79) で姉妹染色分体交換⁴⁸⁾、遺伝子内組換え⁵¹⁾、ラット肝細胞 (初代培養)^{52, 53)}で不定期 DNA 合成を誘発しなかった。S9 無添加のラット肝細胞 (初代培養) で DNA 一本鎖切断の誘発を認めた報告⁵⁴⁾、認めなかった報告⁵³⁾に分かれたが、チャイニーズハムスター肺細胞 (V79)⁵⁵⁾、シリアンハムスター胚細胞 (継代培養)⁵⁶⁾で小核、シリアンハムスター胚細胞 (継代培養)⁵⁷⁾、ラッシャー白血病ウイルスを感染させたラット胚細胞 (継代培養)⁵⁸⁾、ウシパピローマウイルスを感染させたマウス線維芽細胞 (C3H/10T1/2)⁵⁹⁾で体細胞形質転換、ヒトリンパ芽球様細胞 (GM6804) で染色体内遺伝子組換え⁶⁰⁾を誘発した。

in vivo 試験系では、経口投与したショウジョウバエで体細胞組換え^{61, 62)}、筋肉内投与したマウス宿主経路法でネズミチフス菌に遺伝子突然変異⁶³⁾を誘発したが、経口投与したラットで小核を誘発しなかった⁶⁴⁾。

○ 実験動物に関する発がん性の知見

A 系マウス 53 匹、C57 系マウス 65 匹、I 系マウス 24 匹を 1 群とし、0、2%の濃度で 566 日まで混餌投与した結果、甲状腺、肺、下垂体で腫瘍の発生はなかった⁶⁵⁾。

New Zealand 系のラット雌雄各 10 匹を 1 群として 0.2%の濃度で 2 年間飲水投与した結果、雄の 7 匹に甲状腺腫、4 匹に甲状腺癌、1 匹に胎仔性腺腫、雌の 8 匹に甲状腺腫、3 匹に甲状腺癌、2 匹に胎仔性腺腫の発生を認めた。また、Wistar ラット雄 10 匹を 1 群として同様に投与した結果、6 匹で甲状腺腫の発生を認めた⁶⁶⁾。

Osborn-Mendel ラット 18 匹を 1 群とし、0、0.01、0.025、0.05、0.1、0.25、0.5、1%の濃度 (0、7、17.5、35、70、175、350、700 mg/kg/day) で 2 年間混餌投与した結果、0.25%以上の群は 17 ヶ月までに全数死亡したが、本物質の投与群 (0.01~0.1%群) で 2 年後まで生存していた 29 匹中 14 匹で肝腫瘍の発生を認めた。17 ヶ月までに死亡したラットのうち 1 匹でも肝腫瘍の発生はみられたが、対照群 (18 匹) での発生はなかった^{15, 16)}。

Osborn-Mendel ラット雌雄各 30 匹を 1 群とし、0、0.008%の濃度で 2 年間混餌投与した結果、腫瘍の発生率に増加はなかった⁶⁷⁾。

Osborn-Mendel ラット雌雄各 30 匹を 1 群とし、0、0.005%の濃度で 26 ヶ月間混餌投与した結果、対照群の雄 1 匹、雌 13 匹、0.005%群の雄 2 匹、雌 15 匹で主要臓器に腫瘍の発生を認めたとした報告があったが¹⁶⁾、具体的な発生部位は不明であった。

雌雄の Sprague-Dawley ラット 4~6 匹を 1 群とし、0、200、500 mg/kg/day を 3 日間強制経口投与し、6 日後から 0、10 mg/kg の PCB を週 2 回の頻度で 11 週間強制経口投与して 12 週後に屠殺して肝臓の前がん病変である ATPase 活性欠乏巣を調べた結果、数や面積に有意な増加はなかった。また、ジエチルニトロソアミン (DEN) 8 mg/kg を単回強制経口投与し、1 週後から 0、0.05、0.1、0.2%の濃度で本物質を 70 日間 (0.2%群は 51 日間) 飲水投与し、

12 週後に屠殺して ATPase 活性欠乏巣を調べたが、その数や面積に有意な増加はなかった。これらの結果から、本物質にはラットの肝臓に対するイニシエーション作用やプロモーション作用はないと考えられた⁶⁸⁾。

Fischer 344 ラット雄 5 匹を 1 群とし、*N*-ビス(2-ヒドロキシプロピル)ニトロソアミン (DHPN) 200 mg/kg を単回皮下投与した 1 週間後から、0、0.1%の濃度で本物質を 1、2、4、8、12、16 週間飲水投与した後に屠殺して甲状腺への影響を調べた。その結果、DHPN を投与した 0.1%群 (DHPN/0.1%群) では血清の T4 濃度は 1 週間後から試験期間を通して有意に低く、対照的に血清の TSH 濃度は 1 週間後から有意に増加して 4 週後にピークとなり、12 週後に正常値に戻った。また、DHPN/0.1%群では甲状腺の絶対及び相対重量が 1 週間後から有意に増加し、甲状腺濾胞の過形成は 2 週後に 2 匹、4 週後に 4 匹、8 週以降は 5 匹にみられ、甲状腺濾胞腺腫も 4 週以降は 1~2 匹にみられたが、これらの変化は DHPN のみの投与群にはなかった。BrdU の取り込みによる細胞増殖活性 (BrdU 陽性細胞率) のピークは濾胞で 1 週間後、過形成部で 2 週間後、濾胞腺腫で 4 週間後にみられ、その後はいずれも減少し、濾胞では 8 週以降の BrdU 陽性細胞率は 0%であった。この結果から、本物質による高い TSH 濃度が早期の甲状腺腫瘍形成に重要な役割を果たしており、本物質は甲状腺に対するプロモーション作用を有すると考えられた⁶⁹⁾。

Fischer 344 ラット雄 10 匹を 1 群とし、0、1,500 mg/kg の DHPN を単回皮下投与した 1 週間後から、0、0.05、0.1%の濃度で本物質を 20 週間飲水投与した結果、DHPN/0.05%群の 4 匹で甲状腺濾胞の過形成、5 匹で甲状腺濾胞腺腫、DHPN/0.1%群の 10 匹で甲状腺濾胞の過形成、4 匹で甲状腺濾胞腺腫、1 匹で甲状腺濾胞腺癌を認めたが、対照群ではこれらの発生はなかった⁷⁰⁾。

Fischer 344 ラット雄 10 匹を 1 群とし、0、2,800 mg/kg の DHPN を単回皮下投与した 1 週間後から、0、0.2%の濃度で本物質を 10 週間飲水投与した結果、DHPN/0.2%群の 10 匹で甲状腺濾胞の過形成及び腺腫様増殖巣を認めたが、対照群では 1 匹に腺腫様増殖巣がみられただけであった⁷¹⁾。

○ ヒトに関する発がん性の知見

ヒトでの発がん性に関して、知見は得られなかった。

(4) 健康リスクの評価

① 評価に用いる指標の設定

非発がん影響については一般毒性及び生殖・発生毒性等に関する知見が得られているが、発がん性については十分な知見が得られず、ヒトに対する発がん性の有無については判断できない。このため、閾値の存在を前提とする有害性について、非発がん影響に関する知見に基づき無毒性量等を設定することとする。

経口曝露については、中・長期毒性エ) のラットの試験から得られた NOAEL 12.5 mg/kg/day (甲状腺濾胞の過形成) が信頼性のある最も低用量の知見と判断し、これを無毒性量等に設

定する。

吸入曝露については、無毒性量等の設定ができなかった。

② 健康リスクの初期評価結果

表 3.3 経口曝露による健康リスク (MOE の算定)

曝露経路・媒体		平均曝露量	予測最大曝露量	無毒性量等		MOE
経口	飲料水	—	—	12.5 mg/kg/day	ラット	—
	公共用水域・淡水	0.0056 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満程度	12 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度			100

経口曝露については、公共用水域・淡水を摂取すると仮定した場合、平均曝露量は 0.0056 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満程度、予測最大曝露量は 12 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度であった。無毒性量等 12.5 mg/kg/day と予測最大曝露量から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除して求めた MOE (Margin of Exposure) は 100 となる。また、限られた地域の公共用水域・淡水のデータから算出した経口曝露量 36 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ から、参考として MOE を算出すると 35 となる。さらに、化管法に基づく平成 24 年度の公共用水域・淡水への届出排出量をもとに推定した高排出事業所の排出先河川中濃度から算出した最大曝露量は 96 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ であり、これから参考として MOE を算出すると 13 となる。環境媒体から食物経由で摂取される曝露量は少ないと推定されることから、その曝露量を加えても MOE が大きく変化することはないと考えられる。

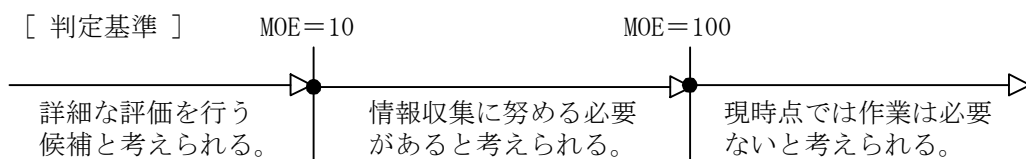
従って、本物質の経口曝露については、健康リスクの評価に向けて経口曝露の情報収集等を行う必要があると考えられる。

表 3.4 吸入曝露による健康リスク (MOE の算定)

曝露経路・媒体		平均曝露濃度	予測最大曝露濃度	無毒性量等		MOE
吸入	環境大気	—	—	—	—	—
	室内空気	—	—			—

吸入曝露については、無毒性量等が設定できず、曝露濃度も把握されていないため、健康リスクの判定はできなかった。

なお、参考として吸収率を 100% と仮定し、経口曝露の無毒性量等を吸入曝露の無毒性量等に換算すると 42 mg/m^3 となるが、これと化管法に基づく平成 24 年度の大気への届出排出量をもとに推定した高排出事業所近傍の大気中濃度 (年平均値) の最大値 0.00030 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除して算出した MOE は 14,000,000 となる。このため、本物質の一般環境大気の吸入曝露については、健康リスクの評価に向けて吸入曝露の情報収集等を行う必要性は低いと考えられる。



4. 生態リスクの初期評価

水生生物の生態リスクに関する初期評価を行った。

(1) 水生生物に対する毒性値の概要

本物質の水生生物に対する毒性値に関する知見を収集し、その信頼性及び採用の可能性を確認したものを生物群（藻類、甲殻類、魚類及びその他）ごとに整理すると表 4.1 のとおりとなった。

表 4.1 水生生物に対する毒性値の概要

生物群	急性	慢性	毒性値 [µg/L]	生物名	生物分類 ／和名	エンドポイント ／影響内容	曝露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
藻類			420	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	EC ₁₀ GRO(AUG* ¹)	4	B	C	1)-11677
	○		6,800	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO(AUG* ¹)	4	B	B	1)-11677
		○	32,000	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO(RATE)	3	A	A	3)* ²
	○		>100,000	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO(RATE)	3	A	A	3)* ²
甲殻類		○	1,800	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	A	A	2)
	○		16,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	A	A	2)
魚類	○		>110,000 ^{*3}	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	4	A	A	2)
	○		>600,000	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ドミノ	LC ₅₀ MOR	4	B	B	1)-2965
	○		≥1,000,000	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	TLm MOR	2	D	C	4)- 2011196
その他	○		>50,000	<i>Dreissena polymorpha</i>	カワホトトギ スガイ	EC ₅₀ BEH	2	B	B	1)-18157

毒性値 (太字) : PNEC 導出の際に参照した知見として本文で言及したもの

毒性値 (太字下線) : PNEC 導出の根拠として採用されたもの

試験の信頼性: 本初期評価における信頼性ランク

A: 試験は信頼できる、B: 試験は条件付きで信頼できる、C: 試験の信頼性は低い、D: 信頼性の判定不可
E: 信頼性は低くないと考えられるが、原著にあたって確認したものではない

採用の可能性: PNEC 導出への採用の可能性ランク

A: 毒性値は採用できる、B: 毒性値は条件付きで採用できる、C: 毒性値は採用できない

エンドポイント

EC₁₀ (10% Effective Concentration) : 10%影響濃度、EC₅₀ (Median Effective Concentration) : 半数影響濃度、
LC₅₀ (Median Lethal Concentration) : 半数致死濃度、NOEC (No Observed Effect Concentration) : 無影響濃度、
TLm (Median Tolerance Limit) : 半数生存限界濃度

影響内容

BEH(Behavior) : 行動 (ここでは再付着障害)、GRO (Growth) : 生長 (植物) 又は成長 (動物)、
IMM (Immobilization) : 遊泳障害、MOR (Mortality) : 死亡、REP(Reproduction) : 繁殖、再生産

毒性値の算出方法

AUG (Area Under Growth Curve) : 生長曲線下の面積より求める方法 (面積法)

RATE : 生長速度より求める方法 (速度法)

- *1 OECDテストガイドライン No. 201 (1984) に記載の「面積法」とは異なる
- *2 文献2) をもとに、試験時の設定濃度を用いて速度法により 0-72 時間の毒性値を再計算したものを掲載
- *3 限度試験（毒性値を求めるのではなく、定められた濃度において毒性の有無を調べる試験）より得られた値

評価の結果、採用可能とされた知見のうち、生物群ごとに急性毒性値及び慢性毒性値のそれぞれについて最も小さい毒性値を予測無影響濃度 (PNEC) 導出のために採用した。その知見の概要は以下のとおりである。

1) 藻類

Geyer ら¹⁾⁻¹¹⁶⁷⁷ は、ドイツ連邦環境庁の試験方法 (1982) に準拠し、緑藻類 *Desmodesmus subspicatus* (旧名 *Scenedesmus subspicatus*) の生長阻害試験を実施した。試験濃度の公比は 2.0 であった。面積法による 96 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は 6,800 µg/L であった (3 試験結果の平均値)。

また、環境省²⁾は OECD テストガイドライン No. 201 (1984) に準拠し、緑藻類 *Pseudokirchneriella subcapitata* (旧名 *Selenastrum capricornutum*) の生長阻害試験を GLP 試験として実施した。設定試験濃度は 0 (対照区)、10、18、32、56、100 mg/L (公比 1.8) であった。被験物質の実測濃度は、試験終了時においても設定濃度の 96~109%を維持していたため、毒性値の算出には設定濃度が用いられた。試験期間を通して、全濃度区において 50%以上の生長阻害は観察されなかった。速度法による 72 時間無影響濃度 (NOEC) は 32,000 µg/L であった³⁾。

2) 甲殻類

環境省²⁾は、OECD テストガイドライン No. 202 (1984) (一部は 2002 年改訂版) に準拠し、オオミジンコ *Daphnia magna* の急性遊泳阻害試験を GLP 試験として実施した。試験は止水式 (容器に蓋あり) で行われ、設定試験濃度は 0 (対照区)、7.5、10、13、18、24、32、42 mg/L (公比 1.3) であった。試験用水には脱塩素水道水 (硬度 85mg/L、CaCO₃ 換算) が用いられた。被験物質の実測濃度は、試験開始時及び終了時に、それぞれ設定濃度の 99~109%及び 101~115% であり、毒性値の算出には実測濃度 (算術平均値) が用いられた。48 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は 16,000 µg/L であった。

また、環境省²⁾は OECD テストガイドライン No. 211 (1998) に準拠し、オオミジンコ *Daphnia magna* の繁殖試験を GLP 試験として実施した。試験は半止水式 (24 時間毎換水、容器に蓋あり) で行われ、設定試験濃度は 0 (対照区)、1.0、1.8、3.2、5.6、10、18、32 mg/L (公比 1.8) であった。試験用水には Elendt M4 培地 (硬度 83 mg/L、CaCO₃ 換算) が用いられた。被験物質の実測濃度は、0、7、14 日目の試験溶液調製時に設定濃度の 93~117%、1、8、15 日目の換水前には設定濃度の 97~122%であった。毒性値の算出には実測濃度 (算術平均値) が用いられた。繁殖阻害 (累積産仔数) に関する 21 日間無影響濃度 (NOEC) は、1,800 µg/L であった。

3) 魚類

環境省²⁾は OECD テストガイドライン No. 203 (1992) に準拠し、メダカ *Oryzias latipes* の急性毒性試験を GLP 試験として実施した。試験は半止水式 (24 時間毎換水、容器に蓋あり) で行われ、設定試験濃度は 0 (対照区)、100 mg/L (限度試験) であった。試験用水には脱塩素水道水

(硬度 47 mg/L、CaCO₃ 換算) が用いられた。被験物質の実測濃度は、試験開始時及び 24 時間後の換水前に、それぞれ設定濃度の 111%及び 112%であった。毒性値の算出には実測濃度 (0、24 時間後の算術平均値) が用いられた。試験期間を通して、いずれの濃度区においても死亡は観察されず、96 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は 110,000 µg/L 超とされた。

4) その他生物

Cope ら¹⁾⁻¹⁸¹⁵⁷は、米国 ASTM の大型無脊椎動物の試験方法 (1993) を改変し、カワホトトギスガイ *Dreissena polymorpha* の再付着阻害試験を実施した。試験は止水式で行われ、設定試験濃度区は、対照区及び 5 濃度区 (0~50 mg/L) であった。試験用水には地下水 (硬度 146 mg/L、CaCO₃ 換算) が用いられた。試験期間を通して再付着の阻害は観察されなかったため、48 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は 50,000 µg/L 超とされた。

(2) 予測無影響濃度 (PNEC) の設定

急性毒性及び慢性毒性のそれぞれについて、上記本文で示した最小毒性値に情報量に応じたアセスメント係数を適用し、予測無影響濃度 (PNEC) を求めた。

急性毒性値

藻類	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	96 時間 EC ₅₀ (生長阻害)	6,800 µg/L
甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	48 時間 EC ₅₀ (遊泳阻害)	16,000 µg/L
魚類	<i>Oryzias latipes</i>	96 時間 LC ₅₀	110,000 µg/L 超
その他	<i>Dreissena polymorpha</i>	48 時間 EC ₅₀ (行動阻害)	50,000 µg/L 超

アセスメント係数 : 100 [3 生物群 (藻類、甲殻類、魚類) 及びその他生物について信頼できる知見が得られたため]

これらの毒性値のうち、その他生物を除いた最も小さい値 (藻類の 6,800 µg/L) をアセスメント係数 100 で除することにより、急性毒性値に基づく PNEC 値 68 µg/L が得られた。

慢性毒性値

藻類	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	72 時間 NOEC (生長阻害)	32,000 µg/L
甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	21 日間 NOEC (繁殖阻害)	1,800 µg/L

アセスメント係数 : 100 [2 生物群 (藻類及び甲殻類) の信頼できる知見が得られたため]

2つの毒性値の小さい方 (甲殻類の 1,800 µg/L) をアセスメント係数 100 で除することにより、慢性毒性値に基づく PNEC 値 18 µg/L が得られた。

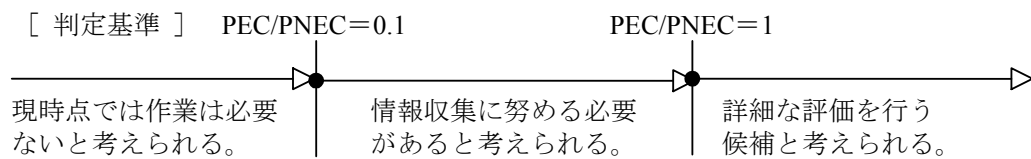
本物質の PNEC としては甲殻類の慢性毒性値から得られた 18 µg/L を採用する。

(3) 生態リスクの初期評価結果

表 4.2 生態リスクの初期評価結果

水 質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	0.14 µg/L未満程度 (2013) [限られた地域で200 µg/L の報告がある (2010)]	310 µg/L程度 (2013) [限られた地域で900 µg/L の報告がある (2010)]	18 µg/L	17
公共用水域・海水	0.14 µg/L未満程度 (2013)	0.14 µg/L未満程度 (2013)		<0.008

注：1) 環境中濃度での () 内の数値は測定年度を示す
2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む



本物質の公共用水域における濃度は、平均濃度で見ると淡水域、海水域ともに 0.14 µg/L 未満程度であった。安全側の評価値として設定された予測環境中濃度 (PEC) は、淡水域で 310 µg/L 程度、海水域では 0.14 µg/L 未満程度であった。

予測環境中濃度 (PEC) と予測無影響濃度 (PNEC) の比は、淡水域で 17、海水域では 0.008 未満となるため、本物質は詳細な評価を行う候補と考えられる。

5. 引用文献等

(1) 物質に関する基本的事項

- 1) 環境省 (2012) : 化学物質ファクトシート -2012年版-,
(<http://www.env.go.jp/chemi/communication/factsheet.html>).
- 2) Haynes.W.M.ed. (2013) : CRC Handbook of Chemistry and Physics on DVD, (Version 2013),
CRC Press.
- 3) O'Neil, M.J. ed. (2013) : The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and
Biologicals. 15th Edition, The Royal Society of Chemistry.
- 4) Howard, P.H., and Meylan, W.M. ed. (1997) : Handbook of Physical Properties of Organic
Chemicals, Boca Raton, New York, London, Tokyo, CRC Lewis Publishers: 35.
- 5) Verschueren, K. ed. (2009) : Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 5th
Edition, New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, John Wiley & Sons,
Inc. (CD-ROM).
- 6) 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. [WHO (2003) : Concise International Chemical Assessment Document 49 Thiourea.]
- 7) Daubert, T.E., R.P. Danner. Physical and Thermodynamic Properties of Pure Chemicals Data
Compilation. Washington, D.C.: Taylor and Francis, 1989. [Hazardous Substances Data Bank
(<http://toxnet.nlm.nih.gov/>, 2014.11.25 現在)].
- 8) Hansch, C. et al. (1995): Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants,
Washington DC, ACS Professional Reference Book: 3.
- 9) チオウレアの分解度試験成績報告書.
- 10) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.92.
- 11) Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M., and Michalenko, E.M. ed. (1991):
Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington
DC, Lewis Publishers: xiv.
- 12) Howard, P.H. et al. ed. (1991): Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton,
London, New York, Washington DC, Lewis Publishers: 78-79.
- 13) 通産省公報(1979.12.25).
- 14) 濃縮度試験成績報告書 (チオウレア) .
- 15) World Health Organization (2003) : Concise International Chemical Assessment Document 49.
THIOUREA.
- 16) 経済産業省(通商産業省) 化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律(化審法)第二
十三条第二項の規定に基づき、同条第一項の届出に係る製造数量及び輸入数量を合計し
た数量として公表された値.
- 17) 経済産業省(通商産業省) 化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律(化審法)第二
十五条の二第二項の規定に基づき、同条第一項の届出に係る製造数量及び輸入数量を合
計した数量として公表された値.

- 18) 経済産業省(2012)：一般化学物質等の製造・輸入数量（22年度実績）について、(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/H22jisseki-matome-ver2.html, 2012.3.30 現在).
- 19) 経済産業省(2013)：一般化学物質等の製造・輸入数量（23年度実績）について、(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/H23jisseki-matome.html, 2013.3.25 現在).
- 20) 経済産業省(2014)：一般化学物質等の製造・輸入数量（24年度実績）について、(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/H24jisseki-matome.html, 2014.3.7 現在).
- 21) 経済産業省(2009)：化学物質の製造・輸入量に関する実態調査（平成19年度実績）の確報値、(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/kakuhou19.html, 2009.12.28 現在).
- 22) 薬事・食品衛生審議会薬事分科会化学物質安全対策部会 PRTR 対象物質調査会、化学物質審議会管理部会、中央環境審議会環境保健部会 PRTR 対象物質等専門委員会合同会合(第4回)(2008)：参考資料1 現行化管法対象物質の有害性・暴露情報、(<http://www.env.go.jp/council/05hoken/y056-04.html>, 2008.11.6 現在).
- 23) (独) 農林水産消費安全技術センター：登録・失効農薬情報。
(<http://www.acis.famic.go.jp/toroku/sikkouseibun.htm>, 2014.12.1 現在).

(2) 曝露評価

- 1) 経済産業省製造産業局化学物質管理課、環境省環境保健部環境安全課(2014)：平成24年度特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律(化学物質排出把握管理促進法)第11条に基づき開示する個別事業所データ。
- 2) 経済産業省製造産業局化学物質管理課、環境省環境保健部環境安全課(2014)：届出外排出量の推計値の対象化学物質別集計結果 算出事項(対象業種・非対象業種・家庭・移動体)別の集計表 3-1 全国、(<http://www.prtr.nite.go.jp/prtr/csv/2012a/2012a3-1.csv>, 2014.3.26 現在).
- 3) 経済産業省製造産業局化学物質管理課、環境省環境保健部環境安全課(2014)：平成24年度 PRTR 届出外排出量の推計方法の詳細。
(<http://www.env.go.jp/chemi/prtr/result/todokedegaiH24/syosai.html>, 2014.3.26 現在).
- 4) (独)国立環境研究所(2015)：平成26年度化学物質環境リスク初期評価等実施業務報告書。
- 5) 環境省環境保健部環境安全課(2014)：平成25年度化学物質環境実態調査。
- 6) 福島県(2014)：平成25年度環境等測定調査結果。資料10 平成25年度化学物質発生源周辺環境調査結果。
- 7) 福島県(2013)：平成24年度環境等測定調査結果。資料10 平成24年度外因性内分泌かく乱化学物質(環境ホルモン)等調査結果。
- 8) 福島県(2011)：平成22年度環境等測定調査結果。資料10 平成22年度外因性内分泌かく乱化学物質(環境ホルモン)等調査結果。

- 9) 福島県 (2010) : 平成 21 年度環境等測定調査結果. 資料 10 平成 21 年度外因性内分泌かく乱化学物質 (環境ホルモン) 等調査結果.
- 10) 経済産業省 (2012) : 経済産業省－低煙源工場拡散モデル (Ministry of Economy , Trade and Industry － Low rise Industrial Source dispersion Model) METI-LIS モデル ver.3.02.
- 11) 鈴木規之ら (2003) : 環境動態モデル用河道構造データベース. 国立環境研究所研究報告 第 179 号 R-179 (CD)-2003.

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) Chesley LC. (1944): Observations on the absorption, apparent volume of distribution, and excretion of thiourea. *J Clin Invest.* 23: 856-858.
- 2) Williams RH, Kay GA. (1945): Absorption, distribution and excretion of thiourea. *Am J Physiol.* 143: 715-722.
- 3) Schulman J Jr, Keating RP. (1950): Studies on the metabolism of thiourea: I. Distribution and excretion in the rat of thiourea labeled with radioactive sulfur. *J Biol Chem.* 183: 215-221.
- 4) Slanina P, Ullberg S, Hammarström L. (1973): Distribution and placental transfer of ^{14}C -thiourea and ^{14}C -thiouracil in mice studied by whole-body autoradiography. *Acta Pharmacol Toxicol.* 32: 358-368.
- 5) Hirate J, Watanabe J, Iwamoto K, Ozeki S. (1982): Distribution of thiourea following intravenous and oral administration to rats. *Chem Pharm Bull.* 30: 3319-3327.
- 6) 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: 919-924.
- 7) US National Institute for Occupational Safety and Health, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database.
- 8) TNO (1979): Acute inhalation toxicity study of a 10% aqueous solution of "Thioharnstoff" with rats. Central Institute for Nutrition and Food Research. Report No. R 6264. Cited in: IPCS (2003): Concise International Chemical Assessment Document (CICAD). No.49. Thiourea.
- 9) TNO (1978): Acute dermal toxicity study with the product "Thioharnstoff" in albino rabbits. Central Institute for Nutrition and Food Research. Report No. R 5693. Cited in: IPCS (2003): Concise International Chemical Assessment Document (CICAD). No.49. Thiourea.
- 10) IPCS (2004): International Chemical Safety Cards. 0680. Thiourea.
- 11) Hazleton Laboratories America Inc. (1987): 13-week drinking water study in rats with thiourea. HLA Study No. 2319-119. Cited in: IPCS (2003): Concise International Chemical Assessment Document (CICAD). No.49. Thiourea.
- 12) Morris HP, Dubnik CS, Dalton AJ. (1946): Effect of prolonged ingestion of thiourea on mammary glands and the appearance of mammary tumors in adult C3H mice. *J Natl Cancer Inst.* 7: 159-169.
- 13) Hartzell A. (1942): Adult life span animal feeding experiments with thiourea (thiocarbamide). *Contributions from the Boyce Thompson Institute.* 12: 471-480.
- 14) Hartzell A. (1945): Thiourea (thiocarbamide): adult life span feeding experiments with rats. *Contributions from the Boyce Thompson Institute.* 13: 501-513.

- 15) Fitzhugh OG, Nelson AA. (1948): Liver tumors in rats fed thiourea or thioacetamide. *Science*. 108: 626-628.
- 16) Deichmann WB, Keplinger M, Sala F, Glass E. (1967): Synergism among oral carcinogens. IV. The simultaneous feeding of four tumorigens to rats. *Toxicol Appl Pharmacol*. 11: 88-103.
- 17) Shepard TH 2nd. (1963): Metabolism of thiourea S35 by the fetal thyroid of the rat. *Endocrinology*. 72: 223-230.
- 18) Ruddick JA, Newsome WH, Nash L. (1976): Correlation of Teratogenicity and Molecular Structure: Ethylenethiourea and related compounds. *Teratology*. 13: 263-266.
- 19) Teramoto S, Kaneda M, Aoyama H, Shirasu Y. (1981): Correlation between the molecular structure of *N*-alkylureas and *N*-alkylthioureas and their teratogenic properties. *Teratology*. 23: 335-342.
- 20) Kern M, Tatár-Kiss Z, Kertai P, Földes I. (1980): Teratogenic effect of 2'-thiourea in the rat. *Acta Morphol Acad Sci Hung*. 28: 259-267. Cited in: IARC (2001): IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 79. Some thyrotropic agents.
- 21) Schneider BF, Golden WL. (1987): Acquisition of acoustic startle response in relation to growth and thyroid function in rats. *Int J Dev Neurosci*. 5: 99-106.
- 22) Vanderlaan WP, Storrie VM. (1955): A survey of the factors controlling thyroid function, with especial reference to newer views on antithyroid substances. *Pharmacol Rev*. 7: 301-334.
- 23) Peters JP, Man EB, Kydd DM, Engstrom WW, Waters LL. (1949): Toxic effects of antithyroid drugs. *Yale J Biol Med*. 22: 139-179.
- 24) Zaslawska AG. (1964): Changes in blood and organs through continuous intoxication with thiourea. *Klinicheskaya Meditsina*. 42:129-132. (in Russian). Cited in: IPCS (2003): Concise International Chemical Assessment Document (CICAD). No. 49. Thiourea.
- 25) 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: IPCS (2003): Concise International Chemical Assessment Document (CICAD). No. 49. Thiourea.
- 26) Kanerva L, Estlander T, Jolanki R. (1994): Occupational allergic contact dermatitis caused by thiourea compounds. *Contact Dermatitis*. 31: 242-248.
- 27) McCleskey PE, Swerlick RA. (2001): Clinical review: thioureas and allergic contact dermatitis. *Cutis*. 68: 387-396.
- 28) Kohli N, Habbal S. (2010): Occupational allergic contact dermatitis due to thioureas. *Dermatitis*. 21: E5-E6.
- 29) Roberts FP, Wright AL, O'Hagan SA. (1990): Hypothyroidism in textile workers. *J Soc Occup Med*. 40: 153-156.
- 30) Rosenkranz HS, Poirier LA. (1979): Evaluation of the mutagenicity and DNA-modifying activity of carcinogens and noncarcinogens in microbial systems. *J Natl Cancer Inst*. 62: 873-892.
- 31) Yamaguchi T. (1980): Mutagenicity of isothiocyanates, isocyanates and thioureas on *Salmonella typhimurium*. *Agric Biol Chem*. 44: 3017-3018.
- 32) Dunkel VC, Zeiger E, Brusick D, McCoy E, McGregor D, Mortelmans K, Rosenkranz HS,

- Simmon VF. (1984): Reproducibility of microbial mutagenicity assays: I. Tests with *Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli* using a standardized protocol. Environ Mutagen. 6(Suppl. 2): 1-254.
- 33) Brams A, Buchet JP, Crutzen-Fayt MC, De Meester C, Lauwerys R, Léonard A. (1987): A comparative study, with 40 chemicals, of the efficiency of the *Salmonella* assay and the SOS chromotest (kit procedure). Toxicol Lett. 38: 123-133.
- 34) Nakamura SI, 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. Mutat Res. 192: 239-246.
- 35) Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K. (1988): *Salmonella* mutagenicity tests: IV. Results from the testing of 300 chemicals. Environ Mol Mutagen. 11(Suppl. 12): 1-158.
- 36) McCarroll NE, Piper CE, Keech BH. (1981): An *E coli* microsuspension assay for the detection of DNA damage induced by direct-acting agents and promutagens. Environ Mutagen. 3: 429-444.
- 37) Mamber SW, Bryson V, Katz SE. (1984): Evaluation of the *Escherichia coli* K12 inductest for detection of potential chemical carcinogens. Mutat Res. 130: 141-151.
- 38) Hayes S, Gordon A, Sadowski I, Hayes C. (1984): RK bacterial test for independently measuring chemical toxicity and mutagenicity: short-term forward selection assay. Mutat Res. 130: 97-106.
- 39) Kevekordes S, Mersch-Sundermann V, Burghaus CM, Spielberger J, Schmeiser HH, Arlt VM, Dunkelberg H. (1999): SOS induction of selected naturally occurring substances in *Escherichia coli* (SOS chromotest). Mutat Res. 445: 81-91.
- 40) 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*. Mutat Res. 172: 139-149.
- 41) Egilsson V, Evans IH, Wilkie D. (1979): Toxic and mutagenic effects of carcinogens on the mitochondria of *Saccharomyces cerevisiae*. Mol Gen Genet. 174: 39-46.
- 42) Wilkie D, Gooneskera S. (1980): The yeast mitochondrial system in carcinogen testing. Chem Ind. 21: 847-850.
- 43) 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 *Salmonella* assay. Chem Pharm Bull. 37: 407-409.
- 44) Schiestl RH, Gietz RD, Mehta RD, Hastings PJ. (1989): Carcinogens induce intrachromosomal recombination in yeast. Carcinogenesis. 10: 1445-1455.
- 45) Galli A, Schiestl RH. (1998): Effect of *Salmonella* assay negative and positive carcinogens on intrachromosomal recombination in S-phase arrested yeast cells. Mutat Res. 419: 53-68.
- 46) 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. Arch Toxicol. 58: 5-9.
- 47) Wangenheim J, Bolcsfoldi G. (1988): Mouse lymphoma L5178Y thymidine kinase locus assay of 50 compounds. Mutagenesis. 3: 193-205.
- 48) Bradley MO, Patterson S, Zwelling LA. (1982): Thiourea prevents cytotoxicity and mutagenicity,

- but not sister-chromatid exchanges in V79 cells treated with *cis*-diaminedichloroplatinum (II). *Mutat Res.* 96: 67-74.
- 49) Mitchell AD, Rudd CJ, Caspary WJ. (1988): Evaluation of the L5178Y mouse lymphoma cell mutagenesis assay: intralaboratory results for sixty-three coded chemicals tested at SRI International. *Environ Mol Mutagen.* 12(Suppl. 13): 37-101.
- 50) Myhr BC, Caspary WJ. (1988): Evaluation of the L5178Y mouse lymphoma cell mutagenesis assay: intralaboratory results for sixty-three coded chemicals tested at Litton Bionetics, Inc. *Environ Mol Mutagen.* 12(Suppl. 13): 103-194.
- 51) Helleday T, Arnaudeau C, Jenssen D. (1998): Effects of carcinogenic agents upon different mechanisms for intragenic recombination in mammalian cells. *Carcinogenesis.* 19: 973-978.
- 52) Lonati-Galligani M, Lohman PH, Berends F. (1983): The validity of the autoradiographic method for detecting DNA repair synthesis in rat hepatocytes in primary culture. *Mutat Res.* 113: 145-160.
- 53) Fautz R, Forster R, Hechenberger CMA, Hertner T, von der Hude W, Kaufmann G, Madle H, Madle S, Miltenburger HG, Müller L, Pool-Zobel BL, Puri EC, Schmezer P, Seeberg 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. *Mutat Res.* 260: 281-294.
- 54) Sina JF, Bean CL, Dysart GR, Taylor VI, Bradley MO. (1983): Evaluation of the alkaline elution/rat hepatocyte assay as a predictor of carcinogenic/mutagenic potential. *Mutat Res.* 113: 357-391.
- 55) Ziegler-Skylakakis K, Nill S, Pan JF, Andrae U. (1998): S-oxygenation of thiourea results in the formation of genotoxic products. *Environ Mol Mutagen.* 31: 362-373.
- 56) Fritzenschaf H, Kohlpoth M, Rusche B, Schiffmann D. (1993): Testing of known carcinogens and noncarcinogens in the Syrian hamster embryo (SHE) micronucleus test *in vitro*; correlations with *in vivo* micronucleus formation and cell transformation. *Mutat Res.* 319: 47-53.
- 57) Pienta RJ, Poiley JA, Lebherz WB 3rd. (1977): Morphological transformation of early passage golden Syrian hamster embryo cells derived from cryopreserved primary cultures as a reliable *in vitro* bioassay for identifying diverse carcinogens. *Int J Cancer.* 19: 642-655.
- 58) Dunkel VC, Pienta RJ, Sivak A, Traul KA. (1981): Comparative neoplastic transformation responses of Balb/3T3 cells, Syrian hamster embryo cells, and Rauscher murine leukemia virus-infected Fischer 344 rat embryo cells to chemical compounds. *J Natl Cancer Inst.* 67: 1303-1312.
- 59) Kowalski LA, Laitinen AM, Mortazavi-Asl B, Wee RK, Erb HE, Assi KP, Madden Z. (2000): *In vitro* determination of carcinogenicity of sixty-four compounds using a bovine papillomavirus DNA-carrying C3H/10T(1/2) cell line. *Environ Mol Mutagen.* 35: 300-311.
- 60) Aubrecht J, Rugo R, Schiestl RH. (1995): Carcinogens induce intrachromosomal recombination in human cells. *Carcinogenesis.* 16: 2841-2846.
- 61) 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. *Environ Mol Mutagen.* 18: 120-125.

- 62) Vogel EW, Nivard MJ. (1993): Performance of 181 chemicals in a *Drosophila* assay predominantly monitoring interchromosomal mitotic recombination. *Mutagenesis*. 8: 57-81.
- 63) Simmon VF, Rosenkranz HS, Zeiger E, Poirier LA. (1979): Mutagenic activity of chemical carcinogens and related compounds in the intraperitoneal host-mediated assay. *J Natl Cancer Inst*. 62: 911-918.
- 64) TNO (1979): 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). Cited in: IPCS (2003): Concise International Chemical Assessment Document (CICAD). No.49. Thiourea.
- 65) Gorbman A. (1947): Thyroidal and vascular changes in mice following chronic treatment with goitrogens and carcinogens. *Cancer Res*. 7: 746-758.
- 66) Purves HD, Griesbach WE. (1947): Studies on experimental goitre; thyroid tumours in rats treated with thiourea. *Br J Exp Pathol*. 28: 46-53.
- 67) Radomski JL, Deichmann WB, MacDonald WE, Glass EM. (1965): Synergism among oral carcinogens. I. Results of the simultaneous feeding of four tumorigens to rats. *Toxicol Appl Pharmacol*. 7: 652-656.
- 68) Oesterle D, Deml E. (1988): Lack of initiating and promoting activity of thiourea in rat liver foci bioassay. *Cancer Lett*. 41: 245-249.
- 69) Shimo T, Mitsumori K, Onodera H, Yasuhara K, Takahashi M, Takahashi M, Ueno Y, Hayashi Y. (1994): Time course observation of thyroid proliferative lesions and serum TSH levels in rats treated with thiourea after DHPN initiation. *Cancer Lett*. 85: 141-149. Erratum in: *Cancer Lett*. 88: 123.
- 70) Onodera H, Mitsumori K, Takahashi M, Shimo T, Yasuhara K, Kitaura K, Takahashi M, Hayashi Y. (1994): Thyroid proliferative lesions induced by anti-thyroid drugs in rats are not always accompanied by sustained increases in serum TSH. *J Toxicol Sci*. 19: 227-234.
- 71) Takegawa K, Mitsumori K, Onodera H, Mutai M, Kitaura K, Takahashi M, Uneyama C, Yasuhara K, Takahashi M, Yanai T, Masegi T, Hayashi Y. (1997): UDP-GT involvement in the enhancement of cell proliferation in thyroid follicular cell proliferative lesions in rats treated with thiourea and vitamin A. *Arch Toxicol*. 71: 661-667.

(4) 生態リスクの初期評価

1) U.S.EPA 「ECOTOX」

2965 : Curtis, M.W., and C.H. Ward (1981): Aquatic Toxicity of Forty Industrial Chemicals: Testing in Support of Hazardous Substance Spill Prevention Regulation. *J.Hydrol*. 51:359-367.

11677 : Geyer, H., I. Scheunert, and F. Korte (1985): The Effects of Organic Environmental Chemicals on the Growth of the Alga *Scenedesmus subspicatus*: A Contribution to Environmental Biology. *Chemosphere* 14(9):1355-1369.

18157 : Cope, W.G., M.R. Bartsch, and L.L. Marking (1997): Efficacy of Candidate Chemicals for Preventing Attachment of Zebra Mussels (*Dreissena polymorpha*). Environ.Toxicol.Chem. 16(9):1930-1934.

2) 環境省(2003) : 平成 14 年度 生態影響試験

3) (独)国立環境研究所(2012) : 平成 23 年度化学物質環境リスク初期評価等実施業務報告書

4) その他

2011196 : 通商産業省(1979): チオウレア (試料 No.K-96) の濃縮度試験成績報告書.