

[2] 2-イミダゾリジンチオン

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：2-イミダゾリジンチオン

(別の呼称：エチレンチオ尿素、エチレンチオウレア、2-メルカプトイミダゾリン、2-メルカプト-2-イミダゾリン、2-イミダゾリン-2-チオール)

CAS 番号：96-45-7

化審法官報公示整理番号：5-423

化管法政令番号：1-42

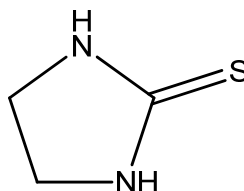
RTECS 番号：NI9625000

分子式：C₃H₆N₂S

分子量：102.16

換算係数：1ppm= 4.18 mg/m³(気体、25℃)

構造式：



(2) 物理化学的性状

本物質は、常温で白色の固体である¹⁾。

融点	203℃ ²⁾ 、203~204℃ ^{3),4)} 、199.0℃ ⁵⁾
沸点	347.18℃ (760 mmHg) ⁴⁾ 、約240℃ (758 mmHg) (分解) ⁵⁾
密度	約0.4512 g/cm ³ (20℃) ⁵⁾
蒸気圧	2.0×10 ⁻⁶ mmHg (=2.7×10 ⁻⁴ Pa) (25℃) (外挿値) ⁵⁾
分配係数 (1-オクタノール/水) (logKow)	-0.66 ^{4),6)}
解離定数 (pKa)	
水溶性 (水溶解度)	2.74×10 ⁴ mg/L (20℃) ⁵⁾ 、2×10 ⁴ mg/1,000g (30℃) ³⁾

(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 0%、TOC 0%、HPLC 1.2%
(試験期間：2週間、被験物質濃度：100 mg/L、活性汚泥濃度：30 mg/L) ⁷⁾
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：140×10 ⁻¹² cm ³ /(分子・sec) (AOPWIN ⁸⁾ により計算)
半減期：0.46~4.6時間 (OHラジカル濃度を3×10 ⁶ ~3×10 ⁵ 分子/cm ³ ⁹⁾ と仮定し計算)

加水分解性

非常に安定 (90℃、3ヶ月間)⁵⁾

生物濃縮性 (濃縮性がない又は低いと判断される化学物質¹⁰⁾)

生物濃縮係数 (BCF) :

<0.2~(0.3) (試験生物: コイ、試験期間: 6週間、試験濃度: 1.0 mg/L)¹¹⁾

<1.8 (試験生物: コイ、試験期間: 6週間、試験濃度: 0.1 mg/L)¹¹⁾

土壌吸着性

土壌吸着定数 (Koc) : 13 (KOCWIN¹²⁾ により計算)

(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¹³⁾。

表 1.1 製造・輸入数量の推移

平成 (年度)	19	20	21	22	23
製造・輸入数量(t) ^{a)}	384 ^{b)}	297 ^{b)}	298 ^{b)}	1,000 未満 ^{c)}	1,000 未満 ^{c)}
平成 (年度)	24	25	26	27	28
製造・輸入数量(t) ^{a)}	1,000 未満 ^{c)}	1,000 未満 ^{c)}	1,000 未満 ^{c)}	1,000 未満 ^{c)}	X ^{c),d)}

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。

d) 届出事業者が 2 社以下のため、製造・輸入数量は公表されていない。

また、本物質の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¹⁴⁾。

本物質は、ジラム、マンネブ、マンゼブの分解生成物としての報告がある¹⁵⁾。

② 用途

本物質の主な用途は、クロロプレングム、エピクロロヒドリンゴムや塩素化ポリエチレンの加硫促進剤である¹⁾。

(5) 環境施策上の位置付け

本物質は、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: 42) 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。

なお、本物質は旧化学物質審査規制法 (平成 15 年改正法) において第二種監視化学物質 (通

し番号:38) に指定されていたほか、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たが、平成 26 年 3 月改訂の要調査項目リストから除外された。

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 28 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⁾から集計した排出量等を表 2.1 に示す。なお、届出外排出量対象業種・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 28 年度）

	届出						届出外（国による推計）				総排出量（kg/年）		
	排出量（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	24	0	0	0	0	11,380	-	-	-	-	24	-	24

業種等別排出量(割合)							総排出量の構成比(%)					
ゴム製品製造業	24 (100%)	0	0	0	0	9,598 (84.3%)					届出	届出外
化学工業	0	0	0	0	0	1,669 (14.7%)					100%	-
非鉄金属製造業	0	0	0	0	0	113 (1.0%)						

本物質の平成 28 年度における環境中への総排出量は 0.024 t となりすべて届出排出量であった。届出排出量はすべて大気へ排出されるとしている。この他に廃棄物への移動量が約 11 t であった。届出排出量の主な排出源は、ゴム製品製造業であった。

(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、環境中への推定排出量を基に 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³⁾を用いて予測した。予測の対象地域は、平成 28 年度に環境中及び大気への排出量が最大であった山口県（大気への排出量 0.02 t）とした。予測結果を表 2.2 に示す。

表 2.2 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
	山口県	山口県
大気	0.0	0.0
水域	98.6	98.6
土壌	0.3	0.3
底質	1.1	1.1

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。

(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 2.3 に示す。

表 2.3 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	<0.018 <0.2	<0.018 <0.2	<0.018 <0.2	<0.018 <0.2	0.018 0.2	0/9 0/7	全国 全国	2016 1992	4) 5)
公共用水域・海水	μg/L	<0.018 <0.2	<0.018 <0.2	<0.018 <0.2	<0.018 <0.2	0.018 0.2	0/6 0/7	全国 全国	2016 1992	4) 5)
底質(公共用水域・淡水)	μg/g	<0.004	0.0056	<0.004	0.024	0.004	2/7	全国	1992	5)
底質(公共用水域・海水)	μg/g	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	0.004	0/7	全国	1992	5)
魚類(公共用水域・淡水)	μg/g									
魚類(公共用水域・海水)	μg/g									

注：a) 最大値または幾何平均値の欄の**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 2.4）。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 m³、2 L 及び 2,000 g と仮定し、体重を 50 kg と仮定している。

表 2.4 各媒体中の濃度と一日曝露量

	媒体	濃 度	一 日 曝 露 量
平	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
均	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

	媒 体	濃 度	一 日 曝 露 量
平 均	公共用水域・淡水	0.018 µg/L 未満程度(2016)	0.00072 µg/kg/day 未満程度
	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 壤	データは得られなかった	データは得られなかった
最 大 値	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	0.018 µg/L 未満程度(2016)	0.00072 µg/kg/day 未満程度
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 壤	データは得られなかった	データは得られなかった	

注：1) **太字**は、リスク評価のために採用した曝露濃度（曝露量）を示す。

人の一日曝露量の集計結果を表 2.5 に示す。

吸入曝露については、表 2.4 に示すとおり一般環境大気及び室内空気の実測データが得られていないため、平均曝露濃度、予測最大曝露濃度ともに設定できなかった。一方、化管法に基づく平成28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⁶⁾を用いて推定した大気中濃度の年平均値は、最大で 0.0064 µg/m³ となった。

表 2.5 人の一日曝露量

媒 体	平均曝露量 (µg/kg/day)	予測最大曝露量 (µg/kg/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	≤0.00072
食 物		
土 壤		

注：1) **太字**の数字は、リスク評価のために採用した曝露量を示す。

2) 不等号 (<) を付した値は、曝露量の算出に用いた測定濃度が「検出下限値未満」とされたものであることを示す。

経口曝露量については、表 2.5 に示すとおり飲料水、地下水、食物及び土壌の実測データが得られていない。そこで公共用水域・淡水からのみ摂取すると仮定した場合、平均曝露量、予測最大曝露量はともに 0.00072 µg/kg/day 未満程度となった。

化管法に基づく平成28年度の公共用水域への届出排出量は 0kg のため、河川中濃度を推定しなかった。

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量は少ないと考えられる。

(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 2.6 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、同海水域ともに 0.018 µg/L 未満程度となった。

化管法に基づく平成 28 年度の公共用水域への届出排出量は 0kg のため、河川中濃度を推定しなかった。

表 2.6 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	0.018 µg/L 未満程度 (2016)	0.018 µg/L 未満程度 (2016)
海 水	0.018 µg/L 未満程度 (2016)	0.018 µg/L 未満程度 (2016)

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

妊娠ラットに ^{14}C でラベルした本物質 100 mg/kg を単回強制経口投与した結果、血液中の放射活性は5分後には検出可能なレベルとなって急速に増加し、2時間後にピークに達した後は速やかに減少し、24時間後にはピーク時の1/12となり、48時間後にはほぼ不検出となった。投与した放射活性の12%が3時間、80%が24時間で尿中に排泄され、2日間で尿中に83%、糞中に0.5%が排泄された。呼気中には少量の $^{14}\text{CO}_2$ 排出もあり、そのピークは約4時間後にみられた。また、胎仔中の放射活性は2時間以内にピークに達し、その後急速に減少した¹⁾。

妊娠ラット及びマウスに ^{14}C でラベルした本物質 240 mg/kg を単回強制経口投与した結果、血液中放射活性のピークは1.3~1.4時間後にみられたが、ピーク濃度はラットがマウスの1.6倍高く、半減期はマウスで5.5時間、ラットで9.4時間であった。放射活性の排泄はラットよりもマウスの方が速やかであったが、24時間後にはほぼ同程度となり、48時間で70~74%が尿中に、2~3%が糞中に排泄された。胎仔を含む主要組織の放射活性は3時間後のラット及びマウスで同程度であったが、6時間後にはマウスはラットの1/2、12時間後には1/6となり、48時間後にはラットのいずれの組織でも放射活性が検出されたが、マウスでは肝臓で検出されただけであった²⁾。

ラット及びモルモットに本物質 20 mg/kg を単回強制経口投与した結果、24時間でラットは投与量の60%、モルモットは45%を未変化のまま尿中に排泄したが、糞中への未変化体の排泄は48時間でラットは1.1%、モルモットは0.8%とわずかであった³⁾。

ラット及びアカゲザルに ^{14}C でラベルした本物質 40 mg/kg を単回強制経口投与した結果、48時間でラットは投与した放射活性の82%、サルは47~64%を尿中に排泄したが、糞中への排泄はともに1.5%未満であった。48時間後の体内残留はラットでは1%未満であったが、サルでは21~28%であり、筋肉、皮膚、血液の順で高い分布がみられた⁴⁾。

^{14}C でラベルした本物質の水溶液 (15 mg/mL) をモルモットの背部 (16 cm²) に24時間塗布した結果、24時間で塗布量の0.8%が尿中に、0.1%が糞中に排泄され、塗布部位に13%の残留があった。一方、擦過皮膚に24時間塗布した場合、24時間で塗布量の31%が尿中に、3.5%が糞中に排泄され、塗布部位への残留は5.7%であった⁵⁾。

ラット、マウス、モルモットでは大部分が未変化のまま尿中に排泄されたが^{2,3,5,6)}、ラットでイミダゾリン、エチレン尿素、4-イミダゾリン-2-オン⁶⁾、マウスで2-イミダゾリン-2-イルサルフェネート⁷⁾、ネコでエチレン尿素、S-メチルエチレンチオウレア⁶⁾の検出が報告されており、ラットの血漿で微量の1-メチルチオ尿素⁸⁾を検出した報告もあった。

ヒトでは、男性ボランティアに本物質が不検出の食事を8日間摂取させながら、本物質を含むワイン (8.8 µg/L) を3、4、5、8日目に摂取させた結果、8日間で投与した本物質の48.3%が未変化のまま尿中に排泄され、24時間の尿中排泄量と摂取量の間には有意な関連があった⁹⁾。

(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¹⁰⁾

動物種	経路	致死量、中毒量等	
ラット	経口	LD ₅₀	1,832 mg/kg
マウス	経口	LD ₅₀	3,000 mg/kg

ヒトの急性症状に関する情報は得られなかったが、経口投与したラットで流涎と体重減少がみられた¹¹⁾。

② 中・長期毒性

ア) Sprague-Dawley ラット雌雄各 5 匹を 1 群とし、0、1、6、30 mg/kg/day を 28 日間強制経口投与した結果、30 mg/kg/day 群のほぼ全数で被毛状態の異常（光沢の消失）、雄で体重増加の有意な抑制を認め、雌でも一過性の体重増加の抑制がみられた。30 mg/kg/day 群の雄の血清で総コレステロールの有意な増加と ALP 及び無機リンの有意な低下、6 mg/kg/day 以上の群の雌で胸腺の絶対及び相対重量の有意な減少、30 mg/kg/day 群の雌雄で甲状腺の絶対及び相対重量の有意な増加、雌で肝臓相対重量の有意な増加を認めた。6 mg/kg/day 以上の群の雄及び 30 mg/kg/day 群の雌で甲状腺の腫大がみられ、同群でび慢性の濾胞上皮細胞の肥大及びコロイドの減少、30 mg/kg/day 群の雌雄の肝臓で小葉中心性肝細胞肥大、皮膚で皮脂腺の萎縮、雄の下垂体で好塩基性細胞肥大の発生率に有意な増加を認めた¹²⁾。この結果から、NOAEL を 1 mg/kg/day とする。

イ) Fischer344 ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、0.006、0.0125、0.025、0.05、0.075%の濃度で餌に添加して 13 週間投与した結果、0.006%以上の群の雌及び 0.05%以上の群の雄で体重増加の抑制（約 10%以上）がみられ、甲状腺では 0.006%以上の群の雌雄でび慢性の濾胞細胞過形成、0.025%以上の群の雄及び 0.075%群の雌で巣状の濾胞細胞過形成、0.075%群の雄で濾胞細胞腺腫の発生率に有意な増加を認めた。また、0.025%以上の群の雄及び 0.075%群の雌の下垂体前葉で細胞の空胞化、0.075%群の雌雄の肝臓で小葉中心性肝細胞肥大の発生率に有意な増加を認めた^{13,14)}。この結果から、LOAEL を 0.006% (3.0 mg/kg/day) とする。

ウ) B6C3F₁ マウス雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、0.0125、0.025、0.05、0.1、0.2%の濃度で餌に添加して 13 週間投与した結果、0.1%以上の群の雄及び 0.2%群の雌で体重増加の抑制（約 10%以上）がみられ、0.05%以上の群の雌雄の甲状腺でび慢性の濾胞細胞過形成、肝臓で小葉中心性肝細胞肥大の発生率に有意な増加を認めた^{13,14)}。この結果から、NOAEL を 0.025% (33 mg/kg/day) とする。

エ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 68 匹を 1 群とし、0、0.0005、0.0025、0.0125、0.025、0.05%の濃度で餌に添加して 24 ヶ月間投与した結果、0.05%群の雌雄で体重増加の有意な抑制、

0.025%以上の群の雌及び0.05%群の雄で甲状腺相対重量の有意な増加を認め、甲状腺へのヨウ素取り込み量は雄の0.0005%群で有意に高く、0.05%群で有意に低かった。雌でも0.05%群でヨウ素取り込み量は減少したが、有意差はなかった。雌雄の甲状腺では、0.0005%~0.025%群で過形成、0.025%群で腺腫、0.025%以上の群で癌+腺癌の発生率に有意な増加がみられ、これらを合わせた甲状腺病変の発生率は用量に依存して増加した¹⁵⁾。この結果から、LOAELを0.0005% (0.25 mg/kg/day) とする。

オ) Fischer344 ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、0.0083、0.025%の濃度で餌に添加して 2 年間投与した結果、0.0083%以上の群の雌雄で甲状腺濾胞細胞の過形成、0.025%群の雄で尿管細胞の過形成の発生率に有意な増加を認めた。また、0.025%群の雄で血清のサイロキシン (T₄) の減少と甲状腺刺激ホルモン (TSH) の増加、雌でトリヨードサイロニン (T₃) の減少と TSH の増加に有意差を認めた^{13, 14)}。この結果から、LOAELを0.0083% (4.2 mg/kg/day) とする。

カ) B6C3F₁ マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、0.033、0.1%の濃度で餌に添加して 2 年間投与した結果、0.033%以上の群の雌雄で体重増加の有意な抑制を認めた。0.033%以上の群の雌雄で甲状腺濾胞細胞の空胞化、0.033%以上の群の雌及び0.1%群の雄で甲状腺濾胞細胞の過形成、0.033%以上の群の雄及び0.033%群の雌の肝臓で小葉中心性の肝細胞肥大、0.1%群の雄の下垂体前葉で巣状過形成の発生率に有意な増加を認めた^{13, 14)}。この結果から、LOAELを0.033% (43 mg/kg/day) とする。

キ) ビーグル犬雌雄各 4 匹を 1 群とし、0、0.0005、0.005、0.05%の濃度で餌に添加して 52 週間投与した結果、0.05%群の雄 1 匹が死亡し、雌雄各 1 匹が瀕死となって屠殺した。体重増加の抑制を0.005%群の雄 (~43%) 及び0.05%群の雌雄 (~60%) で認め、0.05%群の雌雄でヘモグロビン濃度、赤血球数、ヘマトクリット値の減少と網赤血球の増加がみられた。0.005%以上の群の雌雄で甲状腺はコロイドの貯留を伴って肥大し、絶対及び相対重量は有意に高く、肝臓ではクッパー細胞や肝細胞で色素沈着がみられた¹⁶⁾。この結果から、NOAELを0.0005% (0.18 mg/kg/day) とする。

ク) Sprague-Dawley ラット雄 10 匹、Swiss マウス雄 20 匹を 1 群とし、0、13 mg/m³を 2 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、ラットでは 13 mg/m³群で一過性の体重増加の抑制がみられ、血清の T₄濃度は有意に低かったが、一般状態や甲状腺を含む器官の組織に影響はなかった。マウスでは一般状態や甲状腺を含む器官の組織に影響はなかった。なお、ラットにおける T₄濃度の有意差は 14 日間の回復期間後になくなったものの、2/5 匹ではまだやや低かった¹⁷⁾。

ケ) Wistar ラット雌雄各 5 匹を 1 群とし、0、11、43、197 mg/m³を 28 日間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、43 mg/m³以上の群の雌及び 197 mg/m³群の雄で T₄濃度の減少、甲状腺で濾胞上皮の肥厚、コロイドの減少、血管新生を伴ったび慢性の過形成、197 mg/m³群の雌雄で局所的な脱毛と角質増殖 (過角化)、軽度の体重減少、網赤血球の減少、下垂体及び

顎下腺で組織の変化を認めた¹⁸⁾。この結果から、NOAELを11 mg/m³（曝露状況で補正：2.0 mg/m³）とする。

③ 生殖・発生毒性

ア) Fischer344 ラット雌2~4匹を1群とし、0、0.0008、0.0025、0.0083、0.025%の濃度で餌に添加して交尾前2週から投与し、未処置の雄と交尾させた後も妊娠、哺育期間を通して投与し、離乳後の仔（F₁、雌雄各10匹/群）にも9週齢まで混餌投与した試験では、妊娠18日の母ラット及び胎仔に影響はなかった。出生仔では0.025%群で生後4日の生存率と体重の低下がみられたが、生後28日には同程度となった。また、F₁の最終体重は0.0083%以上の群の雄で約10%低く、0.0025%以上の群の雄及び0.0083%以上の群の雌の甲状腺でび慢性の濾胞細胞過形成、0.025%群の雄で濾胞細胞腺腫、下垂体前葉細胞の空胞化の発生率に有意な増加を認めた^{13, 14)}。この結果から、NOAELを母ラット及び胎仔で0.025%（13 mg/kg/day）以上、出生仔で0.0083%（4.2 mg/kg/day）、F₁で0.0008%（0.4 mg/kg/day）とする。

イ) C57BL マウス雌3~4匹を1群とし、0、0.0033、0.01、0.033、0.1%の濃度で餌に添加して交尾前2週から投与し、未処置の雄C3Hマウスと交尾させた後も妊娠、哺育期間を通して投与し、離乳後の仔（F₁、雌雄各10匹/群）にも9週齢まで混餌投与した試験では、妊娠17日の母マウス及び胎仔に影響はなかった。出生仔では0.0033%以上の群で生後7、28日の体重が低く、0.1%群で生後28日生存率の有意な低下がみられた。また、F₁の最終体重は雌雄の0.0033%以上の群で9~15%低く、0.1%群の雌雄の甲状腺でび慢性の濾胞細胞過形成、肝臓で小葉中心性肝細胞肥大の発生率に有意な増加を認めた^{13, 14)}。この結果から、母マウス及び胎仔でNOAELを0.1%（130 mg/kg/day）以上、出生仔及びF₁でLOAELを0.0033%（4.3 mg/kg/day）とする。

ウ) Wistar ラット雌10~18匹を1群とし、0、5、10、20、40 mg/kg/dayを妊娠の21~42日前から妊娠15日まで強制経口投与した試験（I）、妊娠7日から妊娠20日まで強制経口投与した試験（III）、0、5、10、20、40、80 mg/kg/dayを妊娠6日から妊娠15日まで強制経口投与した試験（II）の結果、IIの80 mg/kg/day群で9/11匹が投与7~8日後に死亡したが、各群の妊娠数や黄体数、生存胎仔数、吸収胚の発生率に影響はなかった。胎仔では、I及びIIIの40 mg/kg/day群、IIの80 mg/kg/day群で体重が有意に低く、いずれも20 mg/kg/day以上の群で奇形（短尾、脳ヘルニア、小顎、眼瞼欠損、乏指、半肢など）、10 mg/kg/day以上の群で変異（頭頂骨鱗部の骨化遅延、小脳発育不全）の増加がみられた¹¹⁾。この結果から、NOAELを母ラットで40 mg/kg/day、胎仔で5 mg/kg/dayとする。

エ) Sprague-Dawley ラット雌20~23匹を1群とし、0、15、25、35 mg/kg/dayを妊娠6日から妊娠20日まで強制経口投与した結果、35 mg/kg/day群で一過性（妊娠12~15日）の体重増加の抑制を認めたが、着床数や生存胎仔数、吸収胚数、性比などに影響はなかった。胎仔の体重は35 mg/kg/day群で有意に低く、25 mg/kg/day以上の群で脳室の拡張、35 mg/kg/day

群で頭蓋髄膜瘤、頭蓋髄膜出血、後肢内反足、短尾・曲尾、水尿管、尿管拡張、椎骨中心のダンベル状骨化又は欠損の発生率に有意な増加を認め、35 mg/kg/day 群では水頭の発生もみられた¹⁹⁾。この結果から、NOAEL を母ラットで 35 mg/kg/day 以上、胎仔で 15 mg/kg/day とする。

オ) Sprague-Dawley ラット雌 13～15 匹を 1 群とし、0、0.1、0.3、1 mg/kg/day を妊娠 7 日から妊娠 20 日までと授乳 1 日から授乳 20 日まで強制経口投与し、離乳後の仔 (F₁) の雄は生後 60 日、雌は 70 日まで親と同様に強制経口投与した試験では、0.1、0.3 mg/kg/day 群で妊娠 20～21 日での出産頻度、妊娠 7～21 日の体重増加が有意に高かったが、授乳 1～23 日の体重増加は有意に低かった。F₁ の生存率や体重に影響はなかったが、0.1 mg/kg/day 以上の群で切歯萌出の早期化、発情周期 (雌) の延長に有意差を認めた²⁰⁾。この結果から、F₀ で NOAEL を 1 mg/kg/day 以上、F₁ で LOAEL を 0.1 mg/kg/day とする。

カ) ICR マウス雌 6～14 匹を 1 群とし、0、200、400、800 mg/kg/day を妊娠 7 日から妊娠 15 日まで強制経口投与した結果、母マウス及び胎仔に影響はなく、奇形の発生もなかった²¹⁾。この結果から、母マウス及び胎仔で NOAEL を 800 mg/kg/day 以上とする。

キ) Sprague-Dawley ラット雌 10 匹を 1 群とし、0、27.2、55.5、120 mg/m³ を妊娠 7 日から妊娠 14 日まで吸入 (3 時間/日) させた結果、120 mg/m³ 群で体重増加の抑制がみられたが、有意差はなく、剖検でも異常はなかった。胎仔では 120 mg/m³ 群で生存率、体重が有意に低く、尾椎の骨化遅延の発生率が有意に高かったが、いずれの群にも奇形の発生はなかった^{22,23)}。この結果から、NOAEL を母ラットで 120 mg/m³ (曝露状況で補正 : 15 mg/m³) 以上、胎仔で 55.5 mg/m³ (曝露状況で補正 : 6.9 mg/m³) とする。

④ ヒトへの影響

ア) ゴム製品の製造に 13 年間従事していた女性労働者 (53 歳) に発生した掻痒性発疹の症例では、週末に改善し、再び作業に従事すると悪化した。女性は 10 代の頃に金属性のファスナーやホック、宝飾品によって掻痒性発疹を生じた記憶があり、パッチテストの結果、ニッケル、コバルト、ゴム製品原料に陽性反応を示した。このため、ゴム製品原料の構成成分ごとに試験した結果、0.001% の本物質水溶液では陰性であったが、0.01% で陽性反応を示し、1% のエチレンビスジチオカルバメートでも弱い陽性反応がみられた。なお、対照群 (20 人) では 1% の本物質でも陰性であった²⁴⁾。

イ) ポーランドでゴム添加物を用いて実施したパッチテストの結果、本物質に対する陽性反応は 200 人の接触性皮膚炎患者の中で 1 人だけであった²⁵⁾。

ウ) ネオプレンゴム製の膝や肘のサポーターで接触性皮膚炎を発症した 11 人では、装着後 1～11 日で発疹が現れ、臨床像は湿疹からじん麻疹、紫斑と様々であった。このうち、10 人にパッチテストを実施したところ、10 人全員がサポーターとサポーターに使用されていた

ゴムの接着剤に陽性反応を示した。さらに7人でゴムに含まれる化学物質のパッチテストを実施した結果、7人全員がジフェニルチオウレア、6人が本物質、2人が4,4'-メチレンジアニリン、1人がジブチルチオウレアに陽性反応を示した²⁶⁾。

エ) 本物質を取り扱うイギリス（バーミンガム市）のゴム工場の調査では、1918年以降に生まれ、1963年から1971年の間に退社した女性労働者699人のうち、255人の女性が420人の子供を出産しており、このうち59人が妊娠初期に工場で働いていたが、彼女達に奇形のある子供はいなかった。また、420人中11人の子供に何らかの奇形があったが、その数は同市の人口から求めた期待値よりも少なかった²⁷⁾。

オ) イギリスで本物質を製造する工場の男性労働者8人（26～62歳）、本物質をゴムと混合してシート状に加工する工場の男性労働者5人（28～56歳）、年齢と民族でマッチさせた対照群を3年間追跡した調査では、いずれも甲状腺疾患の病歴や投薬歴はなく、甲状腺疾患の臨床的特徴もなかった。T₄濃度は対照群に比べて、混合工場の労働者で有意に低く、混合工場と製造工場の労働者の比較では、*p*値は約0.05であり、かろうじて有意差を認める程度であった。TSH濃度は時折高い値がみられた混合工場の労働者1人を除いてすべて正常範囲内にあり、T₄とサイロキシン結合性グロブリン（TBG）の比（T₄/TBG）も各群で差はなく、正常範囲内にあった。本物質の気中濃度は混合工場で120～160 μg/m³であり、製造工場では10～240 μg/m³のバックグラウンド濃度であったが、個人サンプラーでは330 μg/m³に達することもあった。著者はこれらの結果から、本物質の曝露によって甲状腺機能が重度に影響を受けたという証拠はなく、影響を示す臨床上的証拠もなかったと結論した²⁸⁾。

(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)	2	ヒトに対する発がん性が疑われる物質
USA	EPA(1997)	B2	動物での発がん性の十分な証拠に基づき、恐らくヒト発がん性物質
	ACGIH	—	
	NTP (1985)		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 (1986)	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 (2004)	3B	ヒトの発がん性物質としての証拠は不十分であり、現行の許容濃度との関係も不明な物質

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^{29~46)}、大腸菌^{29, 31, 40, 41, 43, 46, 47)}、酵母⁴⁸⁾で遺伝子突然変異を誘発しなかったが、S9 添加又は無添加のネズミチフス菌^{29, 38, 41, 44, 46, 49~53)}、大腸菌⁵⁴⁾、酵母⁵⁵⁾で遺伝子突然変異を誘発した結果もあった。S9 無添加の糸状菌⁵⁶⁾で遺伝子突然変異を誘発しなかった。S9 添加又は無添加のネズミチフス菌⁵⁷⁾、大腸菌^{58, 59, 60)}、枯草菌²⁹⁾で DNA 傷害を誘発しなかった報告、大腸菌^{61, 62, 63)}、枯草菌⁶⁴⁾、酵母^{45, 65, 66)}で DNA 傷害を誘発した報告もあった。S9 添加の有無にかかわらず酵母で遺伝子変換^{67, 68)}、組換え⁶⁹⁾を誘発しなかったが、S9 無添加の酵母で遺伝子変換⁷⁰⁾、染色体内組換え⁷¹⁾、異数性⁷²⁾、糸状菌で染色体分離異常⁵⁶⁾を誘発した。S9 添加又は無添加のチャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO)⁷³⁾、マウスリンパ腫細胞 (L5178Y)^{74, 75)}で遺伝子突然変異を誘発しなかったが、S9 添加のマウスリンパ腫細胞 (L5178Y)⁷⁵⁾で遺伝子突然変異を誘発した結果もあった。S9 添加又は無添加のシリアンハムスター腎細胞 (BHK-21)^{76, 77)}、シリアンハムスター胚細胞 (SA7/SHE)⁷⁸⁾、マウス胎仔線維芽細胞 (BALB/c-3T3)⁷⁹⁾で細胞形質転換を誘発したが、チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO)¹⁴⁾、チャイニーズハムスター肺細胞 (CHL)⁸⁰⁾、チャイニーズハムスター線維芽細胞 (DON)²⁹⁾、ラット肝細胞 (RL1)⁸¹⁾で染色体異常、チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO)^{14, 82, 83, 84)}で姉妹染色分体交換、シリアンハムスター胚細胞 (SHE)⁸⁵⁾で小核を誘発しなかった。

in vivo 試験系では、ラット²⁹⁾及びマウス^{50, 53)}の宿主経路法によるネズミチフス菌で遺伝子突然変異を誘発しなかったが、誘発した結果⁵⁰⁾もあった。経口投与^{86, 87, 88)}又は腹部注入⁸⁷⁾したショウジョウバエで伴性劣性致死突然変異を誘発しなかったが、経口投与したショウジョウバエで体細胞組換えを誘発しなかった報告⁸⁹⁾と誘発した報告⁹⁰⁾があった。経口投与したマウスで優性致死突然変異^{29, 50, 91)}を誘発しなかった。経口投与したラットの骨髓細胞で染色体異常²⁹⁾、マウスの骨髓細胞で小核⁵⁰⁾、腹腔内投与したマウスの骨髓細胞で姉妹染色分体交換⁹²⁾、骨髓細胞^{93~97)}及び末梢血⁹⁶⁾で小核を誘発しなかったが、腹腔内投与したマウスの骨髓細胞で小核の弱い誘発を認めた結果⁹⁸⁾もあった。腹腔内投与したマウスの肝臓、腎臓、肺、脾臓の細胞で DNA 傷害を誘発したが⁹⁷⁾、精巣で DNA 合成阻害を誘発しなかった⁹⁹⁾。

○ 実験動物に関する発がん性の知見

B6C3F₁ マウス及び B6AKF₁ マウス雌雄各 18 匹 (対照群は 90 匹/群) を 1 群とし、0、215 mg/kg/day を 7 日齢から 28 日齢まで強制経口投与し、その後は 0.0646%濃度で餌に添加して 77~78 週間投与した結果、215 mg/kg/day→0.0646%群の B6C3F₁ マウスの雌雄で肝細胞癌、B6AKF₁ マウスの雌雄で肝細胞癌、雌でリンパ腫の発生率に有意な増加を認めた^{100, 101)}。

Sprague-Dawley ラット雌雄各 26 匹を 1 群とし、0、0.0175、0.035%の濃度で餌に添加して 18 ヶ月間投与し、さらに 6 ヶ月間飼育した結果、0.0175%群の雄 3/26 匹、雌 3/26 匹、0.035%群の雄 17/26 匹、雌 8/26 匹で甲状腺腺癌、0.0175%群の雄 9/26 匹、雌 6/26 匹、0.035%

群の雄 17/26 匹、雌 13/26 匹で過形成性甲状腺腫の発生を認めたが、対照群でこれらの発生はなかった¹⁰²⁾。

ラット及びハムスター（系統不明）の雌雄各 20 匹を 1 群とし、0、0.0005、0.0017、0.006、0.02%の濃度で餌に添加して 2 年間投与した結果、ラットでは 0.006%以上の群の雄及び 0.02%群の雌で総腫瘍の発生率に有意な増加を認め、これらは主に甲状腺腺癌の発生であったが、0.006%群の雄ではライディヒ細胞から生じた精巣の悪性腫瘍も多く、0.0017%群の雌 2 匹では胸腺腫もみられた。一方、ハムスターでは全群の中で 3 匹に腫瘍の発生を認めただけであった¹⁰³⁾。

Sprague-Dawley ラット雌雄各 68 匹を 1 群とし、0、0.0005、0.0025、0.0125、0.025、0.05%の濃度で餌に添加して 24 ヶ月間投与した結果、雌雄の 0.025%群で甲状腺の腺腫、0.025%以上の群で甲状腺の癌+腺癌の発生率に有意な増加を認め、0.0005%~0.025%群でみられた非発がん影響（甲状腺過形成）の有意な発生率増加を合わせると、甲状腺の増殖性病変の発生率は用量に依存して増加した¹⁵⁾。

Fischer344 ラット雌に 0、0.0009、0.003、0.009%濃度で 1 週間混餌投与して未処置の雄と交尾させ、その後も妊娠、哺育期間を通して投与し、得られた仔 (F₁) を 8 週齢まで同様にして投与した後に F₁ の 0%群から 0、0.0083、0.025%の各群、0.0009%群から 0.0025%群、0.003%群から 0.0083%群、0.009%群から 0、0.0083、0.025%の各群（雌雄各 50 匹/群）を設けて 24 月齢まで投与した。その結果、離乳後のみ曝露の 0.0083%以上の群の雄及び 0.025%群の雌で甲状腺の濾胞細胞腺腫、腺腫+癌、0.025%群の雌雄で甲状腺濾胞細胞癌の発生率に有意な増加を認めた。また、0%→0.025%群に比べて、0.009%→0.025%群の雌雄で甲状腺の濾胞細胞癌、腺腫+癌、雄で腺腫の発生率に有意な増加を認め、胎仔期を含む 8 週齢までの投与による追加的影響が示唆されたが、その他の臓器や群で追加的影響はみられなかった。この他、0%→0%群に比べ、0.009%→0.025%群の雌雄でジンバル腺の腺腫+癌、0.009%→0.0083%群の雄及び 0.009%→0.025%群の雌雄で単核球性白血病の有意な増加がみられた^{13,14)}。

B6C3F₁ マウス雌に 0、0.0033、0.011、0.033%濃度で 1 週間混餌投与して未処置の雄と交尾させ、その後も妊娠、哺育期間を通して投与し、得られた仔 (F₁) を 8 週齢まで同様にして投与した後に F₁ の 0%群から 0、0.033、0.1%の各群、0.0033%群から 0.01%群、0.011%群から 0.033%群、0.033%群から 0、0.033、0.1%の各群（雌雄各 50 匹/群、0.0033→0.01%群は雄 34 匹、雌 29 匹）を設けて 24 月齢まで投与した。その結果、離乳後のみ曝露の 0.1%群の雌雄で甲状腺の濾胞細胞腺腫、腺腫+癌、雌で癌、0.033%以上の群の雌雄で肝細胞腺腫+癌、0.033%以上の群の雌及び 0.1%群の雄で肝細胞癌、0.033%以上の群の雌で肝細胞腺腫、0.1%群の雄で肝芽腫、0.1%群の雌雄で下垂体腺腫の発生率に有意な増加を認めた。また、0%→0.033%群に比べて、0.033%→0.033%群の雌で甲状腺の濾胞細胞腺腫、腺腫+癌の発生率に有意な増加を認め、胎仔期を含む 8 週齢までの投与による追加的影響が示唆されたが、その他の臓器や群で追加的影響はみられなかった。なお、0%→0%群に比べて雄の 0.0033→0.01%群、0.011→0.033%群、0.033→0.033%群で肺泡/細気管支の腺腫又は癌の発生率に有意な増加がみられたが、用量依存性がなく、自然発生率の範囲内であったことから、投与に関連したものでないと考えられた^{13,14)}。

NTP (1992) は Fischer344 ラット及び B6C3F₁ マウスの試験結果から、これらの雌雄で明

瞭な発がん性の証拠があると結論した¹⁴⁾。また、US EPA (1997) はマウスの肝腫瘍の発生状況からスロープファクターを $0.11 \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$ と算出した¹⁰⁴⁾。

しかし、IARC (2001) はラットやマウスにみられた甲状腺腫瘍については遺伝子傷害性によるものではなく、本物質が甲状腺ペルオキシターゼの作用を阻害して血中甲状腺ホルモン濃度の低下と TSH の過剰分泌をもたらしたことに起因したものであると結論した。また、本物質には遺伝子傷害性がないと考えられることから、肝腫瘍や下垂体腫瘍についても遺伝子傷害性によるメカニズムにより発生したものではないと結論した¹⁰⁵⁾。

○ ヒトに関する発がん性の知見

イギリスのバーミンガム市で本物質の製造工場や本物質を取り扱うゴム工場の労働者 1,929 人を対象とした調査では、1957 年から 1971 年の間に甲状腺がんを発症した労働者はいなかった。また、同市を含む地域のゴム工場の労働者を対象にした調査では、同期間内に 49 人の労働者で甲状腺がんの発症があったが、いずれも本物質を取り扱う工場の労働者ではなかった²⁷⁾。

IARC (2001) は甲状腺ホルモンの恒常性に影響を及ぼさない曝露濃度では、ヒトで甲状腺腫瘍が発生することはないと考えられると結論し、1987 年にグループ 2B とした発がん分類をグループ 3 に引き下げている¹⁰⁵⁾。

(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。発がん性については動物実験で閾値のある発がん性を示唆する結果が得られており、その閾値の値を明示することはできないものの、非発がん影響を認めた用量よりは高用量である。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、生殖・発生毒性オ) に示したラットの試験から得られた LOAEL 0.1 mg/kg/day (発情周期の延長) を LOAEL であるために 10 で除した 0.01 mg/kg/day 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、中・長期毒性ケ) に示したラットの試験から得られた NOAEL 11 mg/m^3 (甲状腺の濾胞上皮の肥厚、コロイドの減少、過形成など) を曝露状況で補正して 2 mg/m^3 とし、慢性曝露への補正が必要なことから 10 で除した 0.2 mg/m^3 が信頼性のある最も低濃度の知見と判断し、これを無毒性量等に設定する。

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	—	—	0.01 mg/kg/day	ラット	—
	公共用水域・淡水	0.00072 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満程度	0.00072 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満程度			280 超

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、予測最大曝露量はともに 0.00072 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満程度であった。無毒性量等 0.01 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、発がん性を考慮して 5 で除して求めた MOE (Margin of Exposure) は 280 超となる。環境媒体から食物経路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。

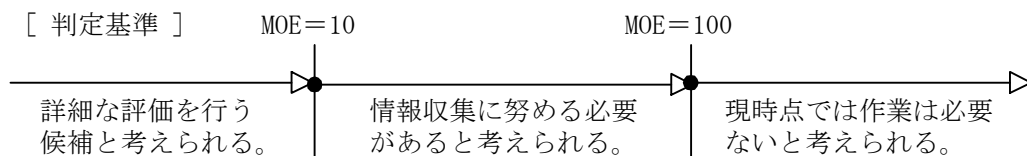
従って、本物質の経口曝露による健康リスクについては、現時点では作業は必要ないと考えられる。

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	—	—	0.2 mg/m ³	ラット	—
	室内空気	—	—			—

吸入曝露については、曝露量が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、化管法に基づく平成 28 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) の最大値は 0.0064 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であったが、参考としてこれと無毒性量等 0.2 mg/m³ 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、発がん性を考慮して 5 で除して算出した MOE は 630 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、魚類及びその他の生物）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	○		>100,000*1	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	B	B	3)-1
	○		>1,000,000	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	4	A	A	2)-2018309
	○		6,600,000	<i>Chlorella vulgaris</i>	トレボウクシア藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	4	B	B	1)-11455
甲殻類		○	<u>3,200</u>	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	A	A	3)-2
		○	5,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	18	B	B	2)-2018310
	○		<u>13,300</u>	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	A	A	2)-2018309
	○		26,400	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	LC ₅₀ MOR	2	B	B	1)-11455
魚類		○	<100,000*2	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	ニジマス (胚)	NOEC GRO	60	B	B	1)-12096
	○		>1,000,000	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	TLm MOR	2	D	C	2)-2015004
	○		>1,000,000*1	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	4	A	A	2)-2018309
	○		7,500,000	<i>Poecilia reticulata</i>	グッピー	LC ₅₀ MOR	4	B	B	1)-11455
その他			100,000	<i>Xenopus laevis</i>	アフリカツメガエル (幼生)	LC ₅₀ MOR	10	C	C	1)-12119

急性/慢性：○印は該当する毒性値

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

—：採用の可能性は判断しない

エンドポイント

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

GRO (Growth) : 生長 (植物)、成長 (動物)、IMM (Immobilization) : 遊泳阻害、MOR (Mortality) : 死亡、
REP (Reproduction) : 繁殖、再生産

毒性値の算出方法

RATE : 生長速度より求める方法 (速度法)

*1 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影響の有無を調べる試験) により得られた値

*2 文献中の LRCT (Lowest rejected concentration) を LOEC (Lowest observed effect concentration) と見なして NOEC を導出した

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

OECD テストガイドライン No.201 に準拠して、緑藻類 *Pseudokirchneriella subcapitata* (旧名 *Selenastrum capricornutum*) の生長阻害試験が、GLP 試験として実施された³⁾⁻¹。設定試験濃度は、0 (対照区)、100 mg/L (限度試験) であった。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 100.7%及び 101.6%であった。被験物質曝露による生長速度の阻害率は、試験終了時においても 4.12%であり、速度法による 72 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は、初期実測濃度に基づき 100,000 µg/L 超とされた。

2) 甲殻類

通商産業省²⁾⁻²⁰¹⁸³⁰⁹は OECD テストガイドライン No.202 に準拠して、オオミジンコ *Daphnia magna* の急性遊泳阻害試験を実施した。試験は止水式で行われ、設定試験濃度は、0 (対照区)、1.56、3.13、6.25、12.5、25.0、50.0、100 mg/L (公比 2.0) であった。試験用水には地下水が用いられた。被験物質の実測濃度は、試験開始時及び終了時において、それぞれ設定濃度の 90.4~108%及び 92.0~104%であった。遊泳阻害に関する 48 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は、設定濃度に基づき 13,300 µg/L であった。

また、OECD テストガイドライン No.211 に準拠して、オオミジンコ *Daphnia magna* の繁殖試験が、GLP 試験として実施された³⁾⁻²。試験は、半止水式 (週 3 回換水) で行われ、設定試験濃度は、0 (対照区)、0.10、0.32、1.0、3.2、10 mg/L (公比 3.2) であった。試験用水には、硬度 142~146 mg/L (CaCO₃ 換算) の米国 ASTM 調製水が用いられた。被験物質の実測濃度は、0、9、19 日目の換水後において設定濃度の 97~113%、2、12、21 日目の換水前において設定濃度の 71~104%であった。繁殖阻害 (累積産仔数) に関する 21 日間無影響濃度 (NOEC) は、設定濃度に基づき 3,200 µg/L であった。

3) 魚類

通商産業省²⁾⁻²⁰¹⁸³⁰⁹は OECD テストガイドライン No.203 に準拠して、メダカ *Oryzias latipes* の急性毒性試験を実施した。試験は半止水式で行われ、設定試験濃度は、0 (対照区)、1,000 mg/L (限度試験) であった。試験用水には地下水が用いられた。被験物質の実測濃度は、試験

開始時及び終了時において、それぞれ設定濃度の 101%及び 103%であった。被験物質曝露による試験生物の死亡は見られず、96 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、設定濃度に基づき 1,000,000 µg/L 超とされた。

また、Van Leeuwen ら¹⁾⁻¹²⁰⁹⁶ は、ニジマス *Oncorhynchus mykiss* (= *Salmo gairdneri*) の胚を用いて、魚類初期生活段階試験を実施した。試験は半止水式 (週 3 回換水、連続曝気あり) で行われ、設定試験濃度区は対照区及び 5~7 濃度区であった。試験用水には、硬度 50 mg/L (CaCO₃ 換算) の再調整水が用いられた。成長阻害 (体長) に関する 60 日間無影響濃度 (NOEC) は、設定濃度に基づき 100,000 µg/L 未満とされた。テストガイドラインよりも曝露期間が短く NOEC はさらに小さい値である可能性があるが、PNEC 導出には十分に余裕をみたアセスメント係数を適用しており、リスクを過小評価しているおそれは低いと考えられる。

(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>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	72 時間 EC ₅₀ (生長阻害)	100,000 µg/L 超
甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	48 時間 EC ₅₀ (遊泳阻害)	13,300 µg/L
魚類	<i>Oryzias latipes</i>	96 時間 LC ₅₀	1,000,000 µg/L 超

アセスメント係数：100 [3 生物群 (藻類、甲殻類及び魚類) 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、最も小さい値 (甲殻類の 13,300 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 133 µg/L が得られた。

慢性毒性値

甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	21 日間 NOEC (繁殖阻害)	3,200 µg/L
魚類	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	60 日間 NOEC (成長阻害)	100,000 µg/L 未満

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

確定値である甲殻類の 3,200 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 32 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 32 µg/L を採用する。

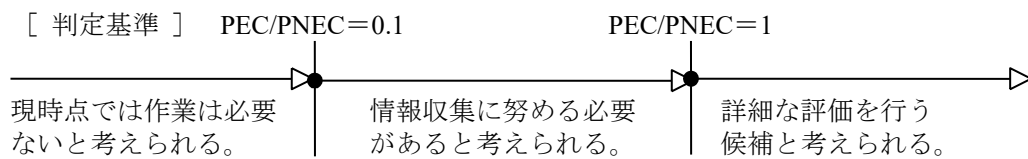
(3) 生態リスクの初期評価結果

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	0.018 µg/L 未満程度 (2016)	0.018 µg/L未満程度 (2016)	32 µg/L	<0.0006
公共用水域・海水	0.018 µg/L未満程度 (2016)	0.018 µg/L未満程度 (2016)		<0.0006

注：1) 水質中濃度の () 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 0.018 µg/L 未満程度であり、検出下限値未満であった。安全側の評価値として設定された予測環境中濃度 (PEC) も、淡水域、海水域ともに 0.018 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、海水域ともに 0.0006 未満となるため、現時点では作業の必要はないと考えられる。

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:703-704.
- 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: 130.
- 5) European Chemicals Agency : Information on Registered Substances, imidazolidine-2-thione,
(<https://www.echa.europa.eu/information-on-chemicals/registered-substances/>, 2018.04.18 現在).
- 6) Hansch, C. et al. (1995) : Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants,
Washington DC, ACS Professional Reference Book: 6.
- 7) 2-メルカプトイミダゾリンの分解度試験成績報告書. 化審法データベース(J-CHECK).
- 8) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.92.
- 9) 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.
- 10) 通産省公報(1982.12.28).
- 11) 濃縮度試験報告書 2-メルカプトイミダゾリン. 化審法データベース(J-CHECK).
- 12) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.00.
- 13) 経済産業省 : 化学物質の製造輸入数量 (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/volume_index.html,2018.05.11 現在).
- 14) 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).
- 15) Terry R Roberts, David H Hutson ed. (1999) : Metabolic Pathways of Agrochemicals : Part 2:
Insecticides and Fungicides.

(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 (2018) : 平成 28
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 (2018) : 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.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/h28kohyo/shukeikekka_csv.html, 2018.03.02 現在).

- 3) 国立環境研究所 (2019) : 平成 30 年度化学物質環境リスク初期評価等実施業務報告書.
- 4) 環境省環境保健部環境安全課 (2017) : 平成 28 年度化学物質環境実態調査.
- 5) 環境庁環境保健部保健調査室 (1993) : 平成 4 年度化学物質環境汚染実態調査.
- 6) 経済産業省 (2017) : 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.3.3.1.

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) Kato Y, Odanaka Y, Teramoto S, Matano O. (1976): Metabolic fate of ethylenethiourea in pregnant rats. Bull Environ Contam Toxicol. 16: 546-555.
- 2) Ruddick JA, Newsome WH, Iverson F. (1977): A comparison of the distribution, metabolism and excretion of ethylenethiourea in the pregnant mouse and rat. Teratology. 16: 159-162.
- 3) Newsome WH. (1974): The excretion of ethylenethiourea by rat and guinea pig. Bull Environ Contam Toxicol. 11: 174-176.
- 4) Allen JR, Van Miller JP, Seymour JL. (1978): Absorption, tissue distribution and excretion of ¹⁴C ethylenethiourea by the rhesus monkey and rat. Res Commun Chem Pathol Pharmacol. 20: 109-115.
- 5) Teshima R, Nagamatsu K, Kido Y, Terao T. (1981): Absorption, distribution, excretion, and metabolism of ethylenethiourea in guinea pigs. Eisei Kagaku. 27: 85-90.
- 6) Iverson F, Khera KS, Hierlihy SL. (1980): *In vivo* and *in vitro* metabolism of ethylenethiourea in the rat and the cat. Toxicol Appl Pharmacol. 52: 16-21.
- 7) Savolainen K, Pyysalo H. (1979): Identification of the main metabolite of ethylenethiourea in mice. J Agric Food Chem. 27: 1177-1181.
- 8) Kobayashi H, Kaneda M, Teramoto S. (1982): Identification of 1-methylthiourea as the metabolite of ethylenethiourea in rats by high-performance liquid chromatography. Toxicol Lett. 12: 109-113.
- 9) Aprea C, Betta A, Catenacci G, Colli A, Lotti A, Minoia C, Olivieri P, Passini V, Pavan I, Roggi C, Ruggeri R, Sciarra G, Turci R, Vannini P, Vitalone V. (1997): Urinary excretion of ethylenethiourea in five volunteers on a controlled diet (multicentric study). Sci Total Environ. 203: 167-179.
- 10) US National Institute for Occupational Safety and Health, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database.
- 11) Khera KS. (1973): Ethylenethiourea: teratogenicity study in rats and rabbits. Teratology. 7: 243-252.
- 12) 化学物質点検推進連絡協議会 (2005): 2-イミダゾリジンチオンのラットを用いた経口投与による 28 日間の反復投与毒性試験. 化学物質毒性試験報告書. 12: 155-170.

- 13) Chhabra RS, Eustis S, Haseman JK, Kurtz PJ, Carlton BD. (1992): Comparative carcinogenicity of ethylene thiourea with or without perinatal exposure in rats and mice. *Fundam Appl Toxicol.* 18: 405-417.
- 14) NTP (1992): Toxicology and carcinogenesis studies of ethylene thiourea (CAS No. 96-45-7) in F344/N rats and B6C3F₁ mice (feed studies). TR-388.
- 15) Graham SL, Davis KJ, Hansen WH, Graham CH. (1975): Effects of prolonged ethylene thiourea ingestion on the thyroid of the rat. *Food Cosmet Toxicol.* 13: 493-499.
- 16) Briffaux JP. (1992): ETU: 52 week oral (dietary) toxicity study in the beagle dog. Unpublished report No. 616/505 from Hazleton Labs. Lyon, France. Cited in: *JMPR* (1993): Pesticide residues in food: 1993 evaluations Part II Toxicology. 862. Ethylenethiourea(ETU).
- 17) E.I. Dupont De Nemours and Co. (1991): Initial submission: subacute inhalation toxicity study (final report). NTIS/OTS0534861.
- 18) Research and Consulting Company (1988): Subacute (28 day) repeated dose inhalation toxicity study in rats. Project No 095760. Cited in: *DFG* (1998): Ethylene thiourea. MAK Value Documentation. 11: 121-163.
- 19) Saillenfait AM, Sabate JP, Langonne I, de Ceauriz J. (1991): Difference in the developmental toxicity of ethylenethiourea and three *N,N'*-substituted thiourea derivatives in rats. *Fundam Appl Toxicol.* 17: 399-408.
- 20) Maranghi F, De Angelis S, Tassinari R, Chiarotti F, Lorenzetti S, Moracci G, Marcoccia D, Gilardi E, Di Virgilio A, Eusepi A, Mantovani A, Olivieri A. (2013): Reproductive toxicity and thyroid effects in Sprague Dawley rats exposed to low doses of ethylenethiourea. *Food Chem Toxicol.* 59: 261-271.
- 21) Teramoto S, Shingu A, Kaneda M, Saito R. (1978): Teratogenicity studies with ethylenethiourea in rats, mice and hamsters. *Comg Anom.* 18: 11-17.
- 22) Dilley JV, Chernoff N, Kay D, Winslow N, Newell GW. (1977): Inhalation teratology studies of five chemicals in rats. *Toxicol Appl Pharmacol.* 41: 196.
- 23) Newell GW, Dilley JV (1978): Teratology and acute toxicology of selected chemical pesticides administered by inhalation. Stanford Research Institute. EPA-600/1-78-003.
- 24) Bruze M, Fregert S. (1983): Allergic contact dermatitis from ethylene thiourea. *Contact Dermatitis.* 9: 208-212.
- 25) Rudzki E, Ostaszewski K, Grzywa Z, Kozłowska A. (1976): Sensitivity to some rubber additives. *Contact Dermatitis.* 2: 24-27.
- 26) Meding B, Baum H, Bruze M, Roupe G, Trulsson L. (1990): Allergic contact dermatitis from diphenylthiourea in Vulkan heat retainers. *Contact Dermatitis.* 22: 8-12.
- 27) Smith DM. (1976): Ethylene thiourea-a study of possible teratogenicity and thyroid carcinogenicity. *J Soc Occup Med.* 26: 92-94.
- 28) Smith DM. (1984): Ethylene thiourea: thyroid function in two groups of exposed workers. *Br J Ind Med.* 41: 362-366.
- 29) Teramoto S, Moriya M, Kato K, Tezuka H, Nakamura S, Shingu A, Shirasu Y. (1977): Mutagenicity testing on ethylenethiourea. *Mutat. Res.* 56: 121-129.

- 30) Brooks TM, Dean BJ. (1981): Mutagenic activity of 42 coded compounds in the *Salmonella*/microsome assay with preincubation. In: Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative program. Prog Mutat Res. 1: 261-270.
- 31) Gatehouse D. (1981): Mutagenic activity of 42 coded compounds in the 'Microtiter' fluctuation test. In: Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative program. Prog Mutat Res. 1: 376-386.
- 32) Hubbard SA, Green MHL, Bridges BA, Wain AJ, Bridges JW. (1981): Fluctuation tests with S9 and hepatocyte activation. In: Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative program. Prog Mutat Res. 1: 361-370.
- 33) Ichinotsubo D, Mower H, Mandel M. (1981): Mutagen testing of a series of paired compounds with the Ames *Salmonella* testing system. In: Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative program. Prog Mutat Res. 1: 298-301.
- 34) MacDonald DJ. (1981): *Salmonella*/microsome tests on 42 coded chemicals. In: Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative program. Prog Mutat Res. 1: 285-297.
- 35) Nagao M, Takahashi Y. (1981): Mutagenic activity of 42 coded compounds in the *Salmonella*/microsome assay. In: Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative program. Prog Mutat Res. 1: 302-313.
- 36) Richold M, Jones E. (1981): Mutagenic activity of 42 coded compounds in the *Salmonella*/microsome assay. In: Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative program. Prog Mutat Res. 1: 314-322.
- 37) Rowland I, Severn B. (1981): Mutagenicity of carcinogens and noncarcinogens in the *Salmonella*/microsome test. In: Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative program. Prog Mutat Res. 1: 323-332.
- 38) Simmon VF, Shepherd GF. (1981): Mutagenic activity of 42 coded compounds in the *Salmonella*/microsome assay. In: Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative program. Prog Mutat Res. 1: 333-342.
- 39) Trueman RW. (1981): Activity of 42 coded compounds in the *Salmonella* reverse mutation test. In: Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative program. Prog Mutat Res. 1: 343-350.
- 40) Venitt S, Crofton-Sleigh C. (1981): Mutagenicity of 42 coded compounds in a bacterial assay using *Escherichia coli* and *Salmonella typhimurium*. In: Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative program. Prog Mutat Res. 1: 351-360.
- 41) Moriya M, Ohta T, Watanabe K, Miyazawa T, Kato K, Shirasu Y. (1983): Further mutagenicity studies on pesticides in bacterial reversion assay systems. Mutat Res. 116: 185-216.
- 42) 金丸正泰, 鈴木宏幸, 山口恵, 古川秀之(1984): 農薬とその分解代謝物の突然変異原性について. 日農医誌. 33: 203-210.
- 43) Falck K, Partanen P, Sorsa M, Suovaniemi O, Vainio H. (1985): Mutascreen, an automated bacterial mutagenicity assay. Mutat Res. 150: 119-125.
- 44) Mortelmans K, Haworth S, Lawlor T, Speck W, Tainer B, Zeiger E. (1986): *Salmonella*

- mutagenicity tests: II. Results from the testing of 270 chemicals. *Environ Mutagen.* 8(Suppl 7): 1-119.
- 45) Franekić J, Bratulić N, Pavlica M, Papes D. (1994): Genotoxicity of dithiocarbamates and their metabolites. *Mutat Res.* 325: 65-74.
- 46) 化学物質点検推進連絡協議会 (2005): 2-イミダゾリジンチオンの細菌を用いる復帰突然変異試験. 化学物質毒性試験報告書. 12: 171-175.
- 47) Matsushima T, Takamoto Y, Shirai A, Sawamura M, Sugimura T. (1981): Reverse mutation test on 42 coded compounds with the *E. coli* WP2 system. In: Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative program. *Prog Mutat Res.* 1: 387-395.
- 48) Loprieno N. (1981): Screening of coded carcinogenic/noncarcinogenic chemicals by a forward-mutation system with the yeast *Schizosaccharomyces pombe*. In: Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative program. *Prog Mutat Res.* 1: 424-433.
- 49) Seiler JP. (1974): Ethylenethiourea (ETU), a carcinogenic and mutagenic metabolite of ethylene bis-dithiocarbamate. *Mutat Res.* 26: 189-191.
- 50) Schüpbach M, Hummler H. (1977): A comparative study on the mutagenicity of ethylenethiourea in bacterial and mammalian test systems. *Mutat Res.* 56: 111-120.
- 51) Anderson D, Styles JA. (1978): The bacterial mutation test. *Br J Cancer.* 37: 924-930.
- 52) Garner RC, Welch A, Pickering C. (1981): Mutagenic activity of 42 coded compounds in the *Salmonella*/microsome assay. In: Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative program. *Prog Mutat Res.* 1: 280-284.
- 53) Autio K, von Wright A, Pyysalo H. (1982): The effect of oxidation of the sulfur atom on the mutagenicity of ethylenethiourea. *Mutat Res.* 106: 27-31.
- 54) Mohn GR, Vogels-Bouter S, van der Horst-van der Zon J. (1981): Studies on the mutagenic activity of 20 coded compounds in liquid tests using the multipurpose strain *Escherichia coli* K-12/343/113 and derivatives. In: Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative program. *Prog Mutat Res.* 1: 396-413.
- 55) Mehta RD, von Borstel RC. (1981): Mutagenic activity of 42 encoded compounds in the haploid yeast reversion assay, strain XV185-14C. In: Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative program. *Prog Mutat Res.* 1: 414-423.
- 56) 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.
- 57) van der Lelie D, Regniers L, Borremans B, Provoost A, Verschaeve L. (1997): The VITOTOX[®] test, an SOS bioluminescence *Salmonella typhimurium* test to measure genotoxicity kinetics. *Mutat Res.* 389: 279-290.
- 58) Green MHL. (1981): A differential killing test using an improved repair-deficient strain of *Escherichia coli*. In: Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative program. *Prog Mutat Res.* 1: 183-194.
- 59) Tweats DJ. (1981): Activity of 42 coded compounds in a differential killing test using *Escherichia*

- coli* strains WP2, WP67 (*uvrA polA*), and CM871 (*uvrA lexA rec A*). In: Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative program. Prog Mutat Res. 1: 199-209.
- 60) Quillardet P, de Bellecombe C, Hofnung M. (1985): The SOS Chromotest, a colorimetric bacterial assay for genotoxins: validation study with 83 compounds. Mutat Res. 147: 79-95.
- 61) Ichinotsubo D, Mower H, Mandel M. (1981): Testing of a series of paired compounds (carcinogen and noncarcinogenic structural analog) by DNA repair-deficient *E. coli* strains. In: Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative program. Prog Mutat Res. 1: 195-198.
- 62) Rosenkranz HS, Hyman J, Leifer Z. (1981): DNA polymerase deficient assay. In: Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative program. Prog Mutat Res. 1: 210-218.
- 63) Thomson JA. (1981): Mutagenic activity of 42 coded compounds in the lambda induction assay. In: Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative program. Prog Mutat Res. 1: 224-235.
- 64) Kada T. (1981): The DNA-damaging activity of 42 coded compounds in the rec-assay. In: Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative program. Prog Mutat Res. 1: 175-182.
- 65) Wilkie D, Gooneskera S. (1980): The yeast mitochondrial system in carcinogen testing. Chem Ind. 21: 847-850.
- 66) Sharp DC, Parry JM. (1981): Use of repair-deficient strains of yeast to assay the activity of 40 coded compounds. In: Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative program. Prog Mutat Res. 1: 502-516.
- 67) Jagannath DR, Vultaggio DM, Brusick DJ. (1981): Genetic activity of 42 coded compounds in the mitotic gene conversion assay using *Saccharomyces cerevisiae* strain D4. In: Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative program. Prog Mutat Res. 1: 456-467.
- 68) Zimmermann FK, Scheel I. (1981): Induction of mitotic gene conversion in strain D7 of *Saccharomyces cerevisiae* by 42 coded chemicals. In: Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative program. Prog Mutat Res. 1: 481-490.
- 69) Kassinova GV, Kovaltsova SV, Marfin SV, Zakharov IA. (1981): Activity of 40 coded compounds in differential inhibition and mitotic crossing-over assays in yeast. In: Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative program. Prog Mutat Res. 1: 434-455.
- 70) Sharp DC, Parry JM. (1981): Induction of mitotic gene conversion by 41 coded compounds using the yeast culture *JDI*. In: Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative program. Prog Mutat Res. 1: 491-501.
- 71) Schiestl RH, Gietz RD, Mehta RD, Hastings PJ. (1989): Carcinogens induce intrachromosomal recombination in yeast. Carcinogenesis. 10: 1445-1455.
- 72) Parry JM, Sharp DC. (1981): Induction of mitotic aneuploidy in the yeast strain D6 by 42 coded

- compounds. In: Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative program. *Prog Mutat Res.* 1: 468-480.
- 73) Carver JH, Salazar EP, Knize MG, Wandres DL. (1981): Mutation induction at multiple gene loci in Chinese hamster cells: The genetic activity of 15 coded carcinogens and noncarcinogens. In: Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative program. *Prog Mutat Res.* 1: 594-601.
- 74) Jotz MM, Mitchell AD. (1981): Effects of 20 coded chemicals on the forward mutation frequency at the thymidine kinase locus in L5178Y mouse lymphoma cells. In: Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative program. *Prog Mutat Res.* 1: 580-593.
- 75) McGregor DB, Brown A, Cattanaach P, Edwards I, McBride D, Riach C, Caspary WJ. (1988): Responses of the L5178Y tk⁺/tk⁻ mouse lymphoma cell forward mutation assay: III. 72 coded chemicals. *Environ Mol Mutagen.* 12: 85-154.
- 76) Daniel MR, Dehnel JM. (1981): Cell transformation test with baby hamster kidney cells. In: Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative program. *Prog Mutat Res.* 1: 626-637.
- 77) Styles JA. (1981): Activity of 42 coded compounds in the BHK-21 cell transformation test. In: Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative program. *Prog Mutat Res.* 1: 638-646.
- 78) Hatch GG, Anderson TM, Lubet RA, Kouri RE, Putman DL, Cameron JW, Nims RW, Most B, Spalding JW, Tennant RW, Schechtman LM. (1986): Chemical enhancement of SA7 virus transformation of hamster embryo cells: evaluation by interlaboratory testing of diverse chemicals. *Environ Mutagen.* 8: 515-531.
- 79) Matthews EJ, Spalding JW, Tennant RW. (1993): Transformation of BALB/c-3T3 cells: V. Transformation responses of 168 chemicals compared with mutagenicity in Salmonella and carcinogenicity in rodent bioassays. *Environ Health Perspect.* 101(Suppl 2): 347-482.
- 80) 化学物質点検推進連絡協議会 (2005): 2-イミダゾリジンチオンのほ乳類細胞を用いる染色体異常試験. *化学物質毒性試験報告書.* 12: 176-178.
- 81) Dean BJ. (1981): Activity of 27 coded compounds in the RL₁ chromosome assay. In: Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative program. *Prog Mutat Res.* 1: 570-579.
- 82) Evans EL, Mitchell AD. (1981): Effects of 20 coded chemicals in sister chromatid exchange frequencies in cultured Chinese hamster ovary cells. In: Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative program. *Prog Mutat Res.* 1: 538-550.
- 83) Natarajan AT, van Kesteren-van Leeuwen AC. (1981): Mutagenic activity of 20 coded compounds in chromosome aberrations/sister chromatid exchanges assay using Chinese hamster ovary (CHO) cells. In: Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative program. *Prog Mutat Res.* 1: 551-559.
- 84) Perry PE, Thomson EJ. (1981): Evaluation of the sister chromatid exchange method in mammalian cells as a screening system for carcinogens. In: Evaluation of short-term tests for

- carcinogens: Report of the international collaborative program. *Prog Mutat Res.* 1: 560-569.
- 85) 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.
- 86) Valencia R, Houtchens K. (1981): Mutagenic activity of 10 coded compounds in the *Drosophila* sex-linked recessive lethal test. In: Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative program. *Prog Mutat Res.* 1: 651-659.
- 87) Woodruff RC, Mason JM, Valencia R, Zimmering S. (1985): Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. V. Results of 53 coded compounds tested for the National Toxicology Program. *Environ Mutagen.* 7: 677-702.
- 88) Mason JM, Valencia R, Zimmering S. (1992): Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*: VIII. Reexamination of equivocal results. *Environ Mol Mutagen.* 19: 227-234.
- 89) Vogel EW, Nivard MJ. (1993): Performance of 181 chemicals in a *Drosophila* assay predominantly monitoring interchromosomal mitotic recombination. *Mutagenesis.* 8: 57-81.
- 90) Rodriguez-Arnaiz R. (1997): Genotoxic activation of hydrazine, two dialkylhydrazines, thiourea and ethylene thiourea in the somatic w/w⁺ assay of *Drosophila melanogaster*. *Mutat Res.* 395: 229-242.
- 91) Teramoto S, Shingu A, Shirasu Y. (1978): Induction of dominant-lethal mutations after administration of ethylenethiourea in combination with nitrite or of *N*-nitroso-ethylenethiourea in mice. *Mutat Res.* 56: 335-340.
- 92) Paika IJ, Beauchesne MT, Randall M, Schreck RR, Latt SA. (1981): *In vivo* SCE analysis of 20 coded compounds. In: Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative program. *Prog Mutat Res.* 1: 673-681.
- 93) Seiler JP. (1975): *In vivo* mutagenic interaction of nitrite and ethylenethiourea. *Experientia.* 31: 214-215.
- 94) Kirkhart B. (1981): Micronucleus test on 21 compounds. In: Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative program. *Prog Mutat Res.* 1: 698-704.
- 95) Tsuchimoto T, Matter BE. (1981): Activity of coded compounds in the micronucleus test. In: Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative program. *Prog Mutat Res.* 1: 705-711.
- 96) Morita T, Asano N, Awogi T, Sasaki YF, Sato S, Shimada H, Sutou S, Suzuki T, Wakata A, Sofuni T, Hayashi M. (1997): Evaluation of the rodent micronucleus assay in the screening of IARC carcinogens (groups 1, 2A and 2B): the summary report of the 6th collaborative study by CSGMT/JEMS-MMS. *Mutat Res.* 389: 3-122.
- 97) Sasaki YF, Izumiyama F, Nishidate E, Matsusaka N, Tsuda S. (1997): Detection of rodent liver carcinogen genotoxicity by the alkaline single-cell gel electrophoresis (Comet) assay in multiple mouse organs (liver, lung, spleen, kidney, and bone marrow). *Mutat Res.* 391: 201-214.
- 98) Salamone MF, Heddle JA, Katz M. (1981): Mutagenic activity of 41 compounds in the *in vivo* micronucleus assay. In: Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative program. *Prog Mutat Res.* 1: 686-697.

- 99) Seiler JP. (1977): Inhibition of testicular DNA synthesis by chemical mutagens and carcinogens. Preliminary results in the validation of a novel short term test. *Mutat Res.* 46: 305-310.
- 100) Innes JR, Ulland BM, Valerio MG, Petrucelli L, Fishbein L, Hart ER, Pallotta AJ, Bates RR, Falk HL, Gart JJ, Klein M, Mitchell I, Peters J. (1969): Bioassay of pesticides and industrial chemicals for tumorigenicity in mice: a preliminary note. *J Natl Cancer Inst.* 42: 1101-1114.
- 101) Bionetics Research Laboratories (1968): Evaluation of carcinogenic, teratogenic, and mutagenic activities of selected pesticides and industrial chemicals. Volume I. Carcinogenic study. NTIS/PB223159.
- 102) Ulland BM, Weisburger JH, Weisburger EK, Rice JM, Cypher R. (1972): Thyroid cancer in rats from ethylene thiourea intake. *J Natl Cancer Inst.* 49: 583-584.
- 103) Gak JC, Graillot C, Turhaut R. (1976): Difference in the sensitivity of the hamster and the rat to the effects of long-term administration of ethylenethiourea. *Eur J Toxicol Environ Hyg.* 9: 303-312. (in French).
- 104) US EPA (1997): Health effects assessment summary tables. FY 1997 update. EPA/540/R-97-036.
- 105) IARC (2001): Ethylenethiourea. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 79. Some Thyrotropic Agents:659-701.

(4) 生態リスクの初期評価

1) U.S.EPA 「ECOTOX」

11455 : Van Leeuwen, C.J., J.L. Maas-Diepeveen, G. Niebeek, W.H.A. Vergouw, P.S. Griffioen, and M.W. Luijken (1985): Aquatic Toxicological Aspects of Dithiocarbamates and Related Compounds. I. Short-Term Toxicity Tests. *Aquat. Toxicol.* 7(3): 145-164.

12096 : Van Leeuwen, C.J., A. Espeldoorn, and F. Mol (1986): Aquatic Toxicological Aspects of Dithiocarbamates and Related Compounds. III. Embryolarval Studies with Rainbow Trout (*Salmo gairdneri*). *Aquat. Toxicol.* 9(2/3): 129-145.

12119 : Birch, W.X., and K.V. Prahlad (1986): Effects of Nabam on Developing *Xenopus laevis* Embryos: Minimum Concentration, Biological Stability, and Degradative Products. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 15(6): 637-645.

2) その他

2015004 : 通商産業省 (1982): 2-メルカプトイミダゾリン (試料 No. K-378) の濃縮度試験報告書.

2018309 : 通商産業省 (1991): 生態影響評価手法の検討報告書.

2018310 : 通商産業省 (1993): 生態影響評価手法の検討報告書.

3) European Chemicals Agency : Information on Registered Substances, imidazolidine-2-thione, (<https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/13536>, 2018.05.01 現在).

1. Toxicity to aquatic algae and cyanobacteria. 001 Key Experimental result. (2008)

2. Long-term toxicity to aquatic invertebrates. 001 Key Experimental result. (2013)