

リスク評価書

No. 1 1 1 (詳細)

チオ尿素 (Thiourea)

目次

| | |
|----------------|----|
| 本文 | 1 |
| 別添1 有害性総合評価表 | 13 |
| 別添2 有害性評価書 | 18 |
| 別添3 ばく露作業報告集計表 | 33 |
| 別添4 標準測定分析法 | 34 |

2022年6月

厚生労働省

化学物質のリスク評価検討会

1 1 物理化学的性質

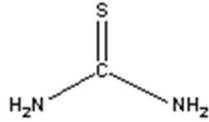
2 (1) 化学物質の基本情報

3 名称：チオ尿素

4 別名：チオウレア、チオカルバミド、THIOUREA、Thiocarbamide、Isothiourea

5 化学式： $\text{CH}_4\text{N}_2\text{S}$ / H_2NCSNH_2

6 構造式：



8 分子量：76.1

9 CAS番号：62-56-6

10 労働安全衛生法施行令別表9（名称等を表示し、又は通知すべき危険物及び有害物）第340号

11 (2) 物理化学的性状 (ICSC 2001)

外観：白色の結晶または粉末

引火点 (C.C.)：データなし

比重 (水=1)：1.4

発火点：データなし

沸点：データなし

爆発限界 (空气中)：データなし

蒸気圧： 1.41×10^{-7} mmHg (25°C) [換算値
 1.88×10^{-5} Pa (25°C)]

溶解性 (水)：溶ける。

蒸気密度 (空気=1)：データなし

オクタール/水分配係数 log Pow：-2.38/-0.95

融点：182°C

換算係数：

1 ppm = 3.11 mg/m³ (25°C)

1 mg/m³ = 0.32 ppm (25°C)

12 (3) 物理的・化学的危険性

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

14 イ 爆発危険性：アクロレインと接触すると火災および爆発の危険性がある。

15 ウ 物理的危険性：データなし。

16 エ 化学的危険性：加熱すると分解し、有毒な窒素酸化物及び硫黄酸化物のヒュームを生じ
17 る。アクロレイン、強酸、強酸化剤と激しく反応する。

18 (4) 製造・輸入量、用途等 (化工日 2021)

19 製造・輸入量：7,095 t (2019年度) (経済産業省 2021)

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

25 製造業者：堺化学工業、日本化学工業 販売＝三井化学ファイブ

26 2 有害性評価の結果（別添1及び別添2参照）

27 (1) 発がん性

28 ○ヒトに対する発がん性が疑われる

29 根拠： ヒトにおける発がん性の報告はない。動物試験において、Osborn-Mendel ラット(18
30 匹/群)にチオ尿素を0、0.01、0.025、0.05、0.1、0.25、0.5、1% (0、5、12.5、25、50、
31 125、250、500 mg/kg/日)を含む飼料を2年間与えた試験で、0.25%以上の群は17ヶ月ま
32 までに全数死亡したが、0.01～0.1%群で2年後まで生存していた29匹中14匹で肝細胞腺
33 腫の発生を認めた。17ヶ月までに死亡したラットのうち1匹で肝腫瘍の発生がみられ
34 たが、対照群での発生はみられなかった (0/18)。Hebrew Universityラット雄 (対照群
35 12匹、投与群19匹)にチオ尿素0.2% を含む飲水を26ヶ月間与えた試験で、外耳道あ
36 るいはマイボーム腺の扁平上皮癌が、対照群で0/12に対し、投与群で17/19にみられ
37 た。雌雄のC3Hマウス (投与群：49匹/群、対照群：33匹/群)にチオ尿素0.1～0.2%を含
38 む飲水を4～6ヶ月間与えた試験で、乳腺腫瘍が投与群で54%にみられたが、対照群は
39 28%であった。しかしながら、甲状腺及び他臓器における発がんがみられなかったと
40 する報告は多数ある。

41

42 (各評価区分)

43 IARC：グループ3 (2001)

44 ACGIH：情報なし

45 日本産業衛生学会：2B (1995)

46 DFG：3B (1988)

47 EU CLP：2

48 NTP 14th：R (設定年 1983)

49

50 ○閾値の有無：あり

51 根拠：「遺伝毒性」の判断を根拠とする。

52 (参考)

53 LOAEL=5 mg/kg (飼料中濃度0.01% = 5 mg/kg体重/日として換算)

54 根拠：Osborn-Mendel ラット (18 匹/群)にチオ尿素を0、0.01、0.025、0.05、0.1、0.25、0.5、
55 1% (0、5、12.5、25、50、125、250、500 mg/kg/日)を含む飼料を2年間与えた試験で、
56 0.25%以上の群は17ヶ月までに全数死亡したが、0.01～0.1%群で2年後まで生存してい
57 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匹で肝
58 腫瘍の発生がみられたが、対照群での発生はみられなかった (0/18)。

59

60 不確実係数 UF = 1,000

61 根拠：種差 (10)、LOAEL→NOAEL変換 (10)、がんの重大性 (10)

62 評価レベル = 0.04 mg/m³

63 計算式：5 mg/kg×7/5×60 kg/10 m³×1/1,000=0.04 mg/m³

64

65 ○リスクレベルの算出

66 (IRIS) (WHO/AQG-E 2000) (WHO/AQG-E 2005) (Cal EPA 2011)に、ユニットリスクに関する情
67 報なし。(2021/09/7検索)

68 (2) 発がん性以外の有害性

69 ○急性毒性

70 致死性

71 ラット

72 吸入毒性：LC₅₀ > 195 mg/m³ (4h) ミスト (10%溶液)
73 > 170 mg/m³ (4h) ダスト (粒子径0.8-4.7μm)

74 経口毒性：LD₅₀ = 125~1,830 mg/kg体重

75

76 マウス

77 経口毒性：LD₅₀ = 約1,000 mg/kg体重

78

79 ウサギ

80 経口毒性：LD₅₀ = 10,000 mg/kg体重

81 経皮毒性：LD₅₀ > 2,800 mg/kg体重

82

83 ヒトの最小致死量は147 mg/kgである。

84

85 健康影響

86 ・動物試験において、致死用量での死亡は肺水腫が原因であり、生存動物には胸水がみら
87 れた。

88 ・中毒量のチオ尿素は、ラットで高血糖、糖尿、多尿、および肝グリコーゲン値の低下を
89 引き起こす。

90

91 ○皮膚刺激性／腐食性：あり

92 根拠：ウサギの無傷の剃毛皮膚に、不希釈チオ尿素を24 時間ばく露したところ、軽度の浮腫
93 を伴った軽度～顕著な紅斑がみられた。

94

95 ○眼に対する重篤な損傷性／刺激性：あり

96 根拠：

97 ・チオ尿素が眼に付くと発赤を生じることがある。

98 ・ウサギの眼の結膜にチオ尿素 100 mg の適用では、発赤および腫脹が認められた。

99 ・チオ尿素 10% (w/w)水溶液の眼への単回投与では、反応はなく耐性が示された。

100

101 ○皮膚感作性：あり

102 根拠：

103 ・チオ尿素化合物アレルギーは比較的稀であると報告されている。アレルギーパッチテス
104 トで反応を示したのは、患者 423 人のうち 5 人(1.2%)のみであった。チオ尿素にばく露

105 した人数に比較し、接触および光接触アレルギーの報告数は少ない。
106 チオ尿素による治療を受けていた患者 525 人中 9.3%にあたる 49 人に、無顆粒球症(1)、
107 白血球減少(4)、体温上昇(24)、紅斑(9)、リンパ節の腫れ(1)、筋・関節痛(4)、胃腸障害(17)、
108 その他さまざまな副作用がみられた。体温上昇はほぼ治療開始直後に現れ、終了時に消退
109 した。治療開始後 7～14 日以内に発現する発熱、および皮膚反応の発作は、感作によるも
110 のとされている。

111

112 ○呼吸器感作性：調査した範囲で報告なし

113

114 ○反復投与毒性（生殖毒性／遺伝毒性／発がん性／神経毒性は別途記載）

115 （ヒト疫学調査）

116 LOAEL= 0.6 mg/m³

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

125

126 不確実係数 UF = 10

127 根拠：LOAEL→NOAEL 変換(10)

128 評価レベル = 0.06 mg/m³

129 計算式：0.6 mg/m³×1/10 (LOAEL から NOAEL)=0.06 mg/m³

130

131 （動物試験結果）

132 NOAEL = 12.5 mg/kg 体重/日

133 根拠：Osborn-Mendel ラット (雌雄各 18 匹/群)にチオ尿素 0、0.01、0.025、0.05、0.1、
134 0.25、0.5、1%を含む飼料を 2 年間与えた試験で、0.25%以上の群で体重増加の抑制
135 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
136 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
137 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、
138 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。又、0.25%以
139 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
140 管で石灰化した円柱、精子形成の低下または休止、骨成長 (骨端線)の低下、骨髄の
141 発育不全などもみられた。環境省は NOAEL を 0.025% (12.5 mg/kg/日)としている。

142

143 不確実係数 UF = 10

144 根拠：種差 (10)

145 評価レベル = 10.5 mg/m³
146 計算式：12.5 mg/kg/日×7/5×60 kg/10 m³×1/10 (種差)=10.5 mg/m³

147

148 ○生殖毒性：判断できない

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

154

155 (参考)

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

157 根拠：Osborn-Mendel ラット (雌雄各 18 匹/群)にチオ尿素 0、0.01、0.025、0.05、0.1、0.25、
158 0.5、1%を含む飼料を 2 年間与えた試験で、0.25%以上の群で精子形成の低下または休
159 止がみられた。

160 不確実係数 UF = 10

161 根拠：種差 (10)

162 評価レベル = 42 mg/m³

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

164

165 ○遺伝毒性：なし

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

173

174 生殖細胞変異原性：判断できない

175 根拠：*In vivo*試験において、ラット小核試験で陰性であった。*In vitro*において、哺乳類細
176 胞を用いた試験では、染色体異常試験は陰性であったが、小核試験及び宿主経由
177 試験では陽性であった。

178

179 ○神経毒性：調査した範囲で報告なし

180 (3) 許容濃度等

181 ACGIH：設定なし

182 日本産業衛生学会：設定なし

183 DFG MAK：設定なし

184 NIOSH REL：設定なし
185 OSHA：設定なし
186 UK：設定なし
187 AIHA：設定なし

188 (4) 評価値

189 ○一次評価値：なし

190 動物試験から導き出された無毒性量 (NOAEL) から不確実係数を考慮して算定した評価レ
191 ベルが二次評価値の十分の一以上であるため。

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

194

195 ○二次評価値：0.06 mg/m³

196 発がん性については、動物試験において限定的なデータはあるが、人における発がん性の報
197 告はない。発がん性以外の毒性について、ヒト職業ばく露における甲状腺機能低下の最小毒
198 性量 (LOAEL) から算定した評価レベル (NOAEL) を二次評価値とした。

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

203

204 3 ばく露実態評価

205 (1) 有害物ばく露作業報告の提出状況 (詳細を別添3に添付)

206 平成27年におけるチオ尿素の有害物ばく露作業報告については、58事業場から計88作業に
207 ついて報告があり、対象物質の主な用途は「他の製剤等の原料として使用」、「触媒又は添加
208 剤として使用」で、主な作業は「計量、配合、注入、投入又は小分けの作業」であった。

209 対象物質の年間製造・取扱量は、「500kg未満」が22%、「500kg以上1t未満」が16%、「1t
210 以上10t未満」が39%、「10t以上100t未満」が17%、「100t以上1,000t未満」が6%、「1,000t
211 以上」が1%で、作業1回当たりの製造・取扱量は、「1kg未満または1l未満」が16%、「1kg
212 以上1t未満または1l以上1kl未満」が77%、「1t以上または1kl以上」が7%であった。

213 また、作業従事労働者数は、「5人未満」が84%、「5人以上10人未満」が9%、「10人以
214 上20人未満」が6%、「20人以上」が1%であった。

215 さらに、88作業のうち、1日当たりの作業時間が、「15分未満」の作業が39%、「15分以
216 上30分未満」の作業が24%、「30分以上1時間未満」の作業が10%、「1時間以上3時間未
217 満」の作業が10%で、「3時間以上5時間未満」の作業が11%、「5時間以上」の作業が6%
218 であり、局所排気装置の設置がなされている作業が58%、全体換気装置の設置がなされてい
219 る作業が23%、プッシュプル型換気装置の設置がなされている作業が1%、設備の密閉化がなさ
220 れている作業が4%であった。

221

222

223
224
225

表1 ばく露作業報告集計表

| 報告数 | 58事業場 | 計88件 |
|----------------------------|--------------|------|
| 年間製造・取扱量 | ～500kg未満 | 22% |
| | 500kg～1t未満 | 16% |
| | 1t～10t未満 | 39% |
| | 10t～100t未満 | 17% |
| | 100t～1000t未満 | 6% |
| | 1000t～ | 1% |
| 作業1回当たり製造・取扱量 (単位kg又はL) | ～1未満 | 16% |
| | 1～1000未満 | 77% |
| | 1000～ | 7% |
| 1日当たり 作業時間 | ～15分未満 | 39% |
| | 15分～30分未満 | 24% |
| | 30分～1時間未満 | 10% |
| | 1時間～3時間未満 | 10% |
| | 3時間～5時間未満 | 11% |
| | 5時間～ | 6% |
| 発散抑制措置 | 密閉化設備 | 4% |
| | 局所排気装置 | 58% |
| | プッシュプル | 1% |
| | 全体換気装置 | 23% |

226

227 (2) ばく露実態調査結果

228 有害物ばく露作業報告のあった 58 事業場のうち、調査の実施に同意が得られた事業場の中
229 から 7 事業場（平成 30 年度 7 事業場）を選定してばく露実態調査を実施した。

230 対象事業場においては、作業実態の聞き取り調査を行った上で、以下の測定分析法により製
231 造・取扱作業に従事する 24 人の労働者について個人ばく露測定を行うとともに、19 地点につ
232 いてスポット測定、3 単位事業場について作業環境測定のア測定を実施した。

233 個人ばく露測定結果については、ガイドラインに基づき、8 時間加重平均濃度（8 時間 TWA）
234 を算定するとともに、統計的手法を用い最大値の推定を行い、実測値の最大値と当該推定値の
235 いずれか大きい方を最大値とした。

236 （※調査の実施については 11 事業場から同意が得られたが、うち 1 事業場については対象物質
237 の誤認、2 事業場については生産ライン変更により使用中止、1 事業場については受注生産
238 のみで使用時期が不定と調査の実施が困難であったため、最終的に 7 事業場を対象とした。）

239 ○測定分析法（詳細な測定分析法は別添 4 に添付）

- 240 ・サンプリング：ガラス繊維ろ紙を用いて捕集
- 241 ・分析法：高速液体クロマトグラフ分析法（HPLC/UV）

242 ○対象事業場における作業の概要

243 対象事業場におけるチオ尿素の用途は、「他製剤の原料」、「触媒又は添加剤としての使用」及び「表面処理又は防錆を目的とした使用」であった。

244 チオ尿素のばく露の可能性のある主な作業（その1回当たり作業時間）は、「粉碎及び計量の作業」（約30～180分）、「設備、床の清掃・かき落とし」（約180分間）、「仕込み・混合作業及び混合物の粉碎・袋詰め」（約180～240分間）、「原料装入作業」（17～75分）等であった。

249 また、作業環境は、調査した作業については、触媒として使用する際の投入等の作業を除き、全て屋内で行われていた。ばく露防止対策としては、調査対象とした30作業中23作業で局所排気装置が設置されており、19作業で呼吸用保護具（防じんマスク）が使用されていた。

253 ○測定結果

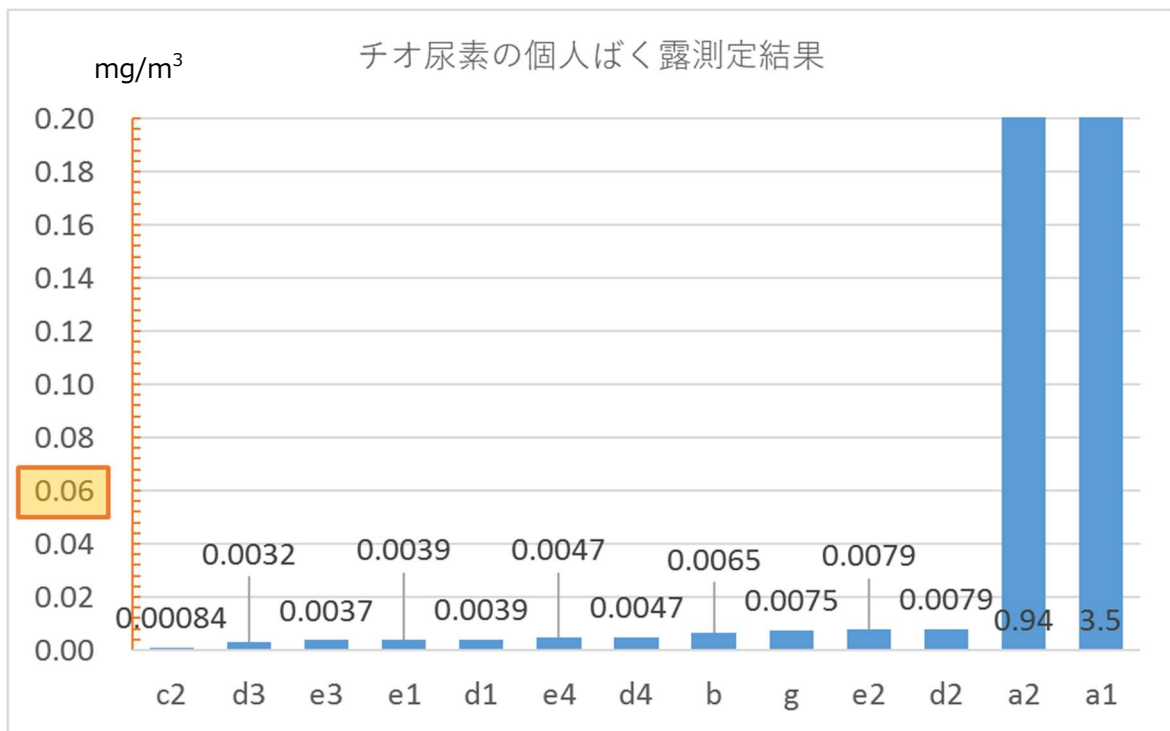
254 測定は、24人の労働者に対し実施し、定量下限値を下回った11データを除く13データを評価データとして採用した。

256 個人ばく露測定の結果から、8時間TWAの最大値は、粉碎・計量等の作業で測定された3.5 mg/m³であった。また、ガイドラインに従い、対数変換上位10データで区間推定上側限界値（信頼率90%、上側5%）は2.1 mg/m³となった。

259 以上より、ばく露最大値は、ばく露評価ガイドラインの規定（区間推定上側限界値又はばく露最大値の高い方を最大値とする。）に準拠し、8時間TWAの最大値の3.5 mg/m³となり、二次評価値に比べて高いTWA値を示した。

262 また、スポット測定の実測データの最大値は、粉碎・計量等の作業（180分間）における1.088 mg/m³であった。

265 図1 チオ尿素の個人ばく露測定結果



266

267 4 初期リスク評価の結果

268 以上を踏まえ、チオ尿素についての初期リスク評価は、以下のとおりとされた。

269 チオ尿素の製造・取扱事業場においては、最大ばく露量(8時間TWAの最大値) 3.5 mg/m^3 は二
270 次評価値 0.06 mg/m^3 を上回っているため、詳細リスク評価を行い、ばく露の高い要因等を明らか
271 にする必要がある。

272 そこで、詳細リスク評価の際には、二次評価値を上回ると考えられる他製剤の製造等(特にチ
273 オ尿素の粉碎及び計量作業、仕込み・混合及び混合物の粉碎・袋詰め作業等)について、当該作
274 業工程に共通した問題かをより詳細に分析するとともに、実態調査を行った作業以外に高いばく
275 露の可能性があるかを確認する必要がある。

276 なお、本物質について、ACGIH 又は日本産業衛生学会において経皮吸収の勧告はなされていな
277 い。

278 本物質は、労働安全衛生法に基づくラベル表示及びSDS 交付、並びにリスクアセスメントの義
279 務対象物質となっている。本物質の製造・取扱作業に労働者等を従事させる事業者は、今後実施
280 する詳細リスク評価の結果を待たず、本物質がヒトに対する発がん性が疑われる物質であること
281 もに、皮膚刺激性/腐食性、眼に対する重篤な損傷性/刺激性、皮膚感作性及び反復投与毒性が
282 ある物質であり、事業場において高いばく露が生じる可能性があることを踏まえてリスクアセス
283 メントを実施し、その結果に基づくリスク低減措置を講ずることが必要である。

284 5 詳細リスク評価に係る追加調査の結果

285 上記4の初期リスク評価の結果を踏まえ、平成30年度の調査で実施した個人ばく露測定にお
286 いて二次評価値を上回る高いばく露が認められた作業(粉碎・計量、仕込み、混合、混合物の粉
287 砕・袋詰め作業等)を行う事業場(図1のa1,a2の所属事業場)に対して、令和2年度に同じ作
288 業を行う者1名を対象として再調査を実施した。

289 当該作業者の保護具装着状況は、半面形の取替式防じんマスク(RL2)、塩化ビニル製手袋、帯電
290 防止作業着、保護メガネの着用であった。

291 当該作業場の作業では、発じんを抑制するための局所排気装置の利用がなく、床面には堆積粉
292 じんが確認された。

293

294 ○測定結果

295 追加調査として、粉碎・計量作業及び混合物の粉碎・袋詰め作業等を行っていた1人の作
296 業者に対して実施した個人ばく露測定の結果、8時間TWAの値は 1.0 mg/m^3 であった。

297 また、スポット測定の最大値は、粉碎・計量作業を行う地点での 1.1 mg/m^3 であり、A 測
298 定の最大値は、同じく粉碎・計量作業を行う単位作業場所での 1.1 mg/m^3 であった。

299 6 追加調査を踏まえた測定結果の概要について

300 初期リスク評価までのばく露実態調査及びその後の追加調査において、25人の労働者に対し
301 て個人ばく露測定を実施し、定量下限値を下回った11データを除く14データを評価データとし
302 て採用した。

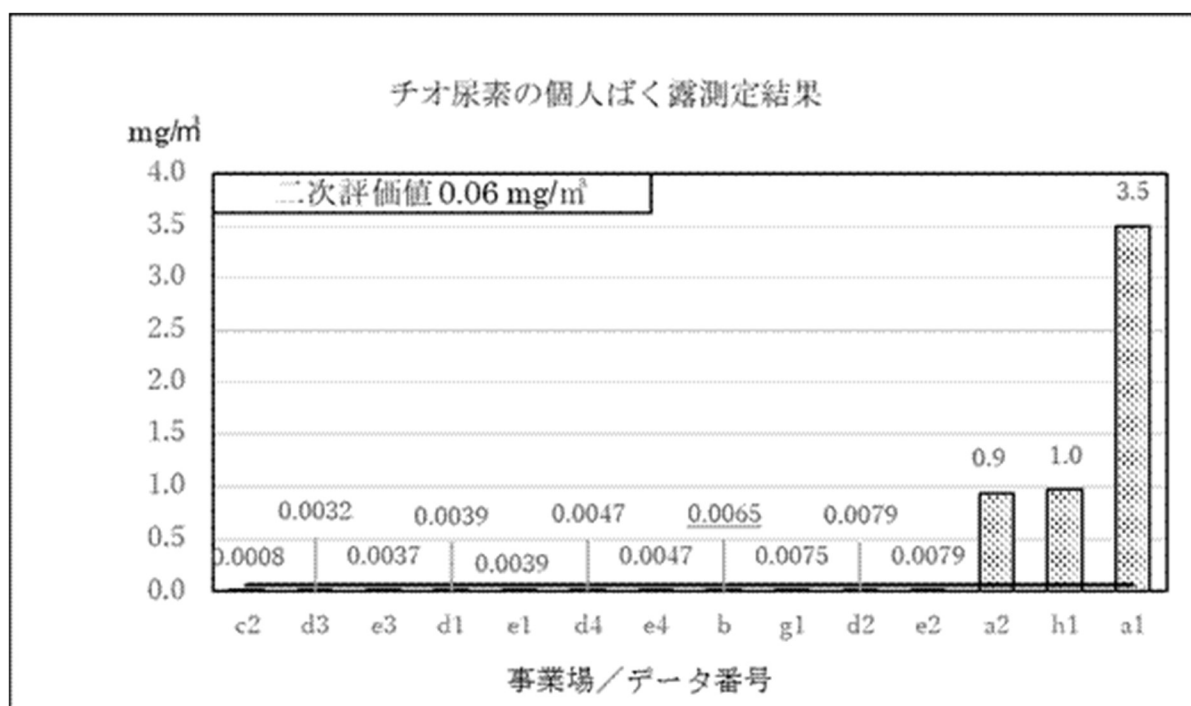
303 その結果、8時間TWAの最大値は、粉碎・計量作業及び設備、床の清掃・かき落とし作業を行
 304 っていた作業員で測定された3.5 mg/m³であった。

305 また、ガイドラインに従い、区間推定上側限界値（信頼率90%、上側5%）を計算したところ
 306 、5.5 mg/m³となった。

307 以上より、ばく露最大値は、ばく露評価ガイドラインの規定（区間推定上側限界値又は最大
 308 測定値の高い方を最大値とする）に準拠し、区間推定上側限界値の5.5 mg/m³となり、二次評価
 309 値（0.06 mg/m³）を上回った。

310

311 **図2 チオ尿素の個人ばく露測定結果（追加調査結果を含む。）**



312

313

314 **表2 被測定者とばく露の可能性のある作業一覧（追加調査結果を含む。）**

| 被測定者 | ばく露の可能性のある作業（測定中の実施時間） |
|------|--|
| a1 | チオ尿素粉碎作業及び計量作業（約 180 分）、チオ尿素粉碎作業及び計量作業（約 30 分）、設備・床の清掃・かき落とし作業（約 180 分） |
| h1 | チオ尿素の粉碎・計量作業（80 分）、チオ尿素と他原料の仕込み、混合作業（15 分）、混合物の粉碎・袋詰め作業（60 分）、チオ尿素と他原料の仕込み、混合作業（15 分）混合物の粉碎、袋詰め作業（150 分） |
| a2 | 仕込み・混合作業及び混合物の粉碎・袋詰め作業（約 180 分）、仕込み・混合作業及び混合物の粉碎・袋詰め作業（約 240 分） |
| d2 | 原料装入作業（75 分）、原料装入作業（35 分） |
| e2 | 原料装入作業（75 分）、原料装入作業（35 分） |
| g | 対象物質の投入（5 分）、原料空袋の処理（1 分） |

| | |
|----|-------------------------|
| b | 触媒投入作業（19分）、湯量調節作業（4分） |
| d4 | 原料装入作業（30分）、原料装入作業（17分） |
| e4 | 原料装入作業（30分）、原料装入作業（17分） |
| d1 | 原料装入作業（75分）、原料装入作業（60分） |
| e1 | 原料装入作業（75分）、原料装入作業（60分） |
| e3 | 原料装入作業（30分）、原料装入作業（17分） |
| d3 | 原料装入作業（30分）、原料装入作業（17分） |
| c2 | フレコン投入作業（3分） |

315

316

表3 最大ばく露濃度の推定（追加調査結果を含む。）

| チオ尿素：ばく露濃度の区間推定上側限界値 | |
|---|------------------------|
| 二次評価値 | 0.06 mg/m ³ |
| 有効測定データ数 | n = 14 |
| コルモゴロフ・スミルノフ検定（KS検定）：対数正規分布に不適合 | P値 = 0.0000037 |
| 測定データの最大値(TWA値) | 3.5 mg/m ³ |
| 対数変換データでの区間推定上側限界値（信頼率90%、上側5%）：対数正規分布の適合を判定できないため計算せず。 | — mg/m ³ |
| （参考） 上位10データでの区間推定上側限界値（信頼率90%、上側5%） | 5.5 mg/m ³ |

317

（KS検定にはエクセル統計を用いた）

318 7 リスクの判定及び今後の対応

319 以上のおり、チオ尿素については、初期リスク評価の段階で高いばく露濃度が測定された作
 320 業（粉砕・計量作業及び混合物の粉砕・袋詰め作業等）について、同じ事業場において同じ作業
 321 を行う労働者を対象として再調査を実施した結果、この者においても二次評価値を超える高いば
 322 く露量が測定されるとともに、ばく露最大値（上位10データでの区間推定上側限界値）は二次評
 323 価値を上回る結果となった。

324 本物質については、初期リスク評価及び詳細リスク評価のいずれの段階においても、対象物質
 325 の粉砕・計量作業及び混合物の粉砕・袋詰め作業等で二次評価値を上回るばく露があると判定さ
 326 れたことから、当該作業工程に共通して高いばく露があるものと推定され、労働者のばく露リス
 327 クは高いと認められる。

328 また、本物質は、ヒトに対する発がん性が疑われる物質であること、皮膚刺激性／腐食性、眼
 329 に対する重篤な損傷性／刺激性、皮膚感作性及び反復投与毒性が認められることから、本物質の
 330 製造・取扱事業者においては、これらの有害性が認められることを踏まえてリスクアセスメント
 331 を実施し、自主的なリスク管理を実施することが必要である。

332

333

表 4 : ばく露実態調査集計表

| | 対象事業場数 (※ 6) | 個人ばく露測定結果 [mg/m ³] | | | | スポット測定結果 [mg/m ³] | | | 作業環境測定結果 (A測定準拠) [mg/m ³] | | |
|---|-----------------|--------------------------------|----------|--------------------|----------|-------------------------------|----------|----------|--|----------|----------|
| | | 測定数 | 平均 (※ 1) | 8時間TWA 平均 (※ 2) | 最大 (※ 3) | 単位 作業場所数 | 平均 (※ 4) | 最大 (※ 3) | 単位 作業場所数 | 平均 (※ 5) | 最大 (※ 3) |
| 2 ばく露作業報告対象物を含有する製剤その他の物の製造を目的とした原料としての使用 | 6 | 14 | 0.4441 | 0.4199 | 3.50 | 18 | 0.1829 | 1.09 | 4 | 0.1363 | 1.11 |
| 3 触媒又は添加剤としての使用 | 1 | 1 | 0.0130 | 0.0065 | 0.0065 | 2 | - | - | - | - | - |
| 6 表面処理又は防錆を目的とした使用 | 1 | 10 | - | - | - | 4 | - | - | 1 | 0.0240 | 0.0250 |
| 計 | 8 | 25 | 0.2397 | 0.3903 | 3.50 | 24 | 0.1372 | 1.09 | 5 | 0.1139 | 1.11 |

集計上の注：定量下限未満の値及び個々の測定値は測定時の採気量（測定時間×流速）により有効桁数が異なるが、集計にはこの値を用いて小数点以下4桁で処理した（1以上は有効数字3桁）

※ 1：測定値の平均値（加重平均）

※ 2：8時間TWAの平均値（算術平均）

※ 3：個人ばく露測定結果においては8時間TWAの、それ以外については測定値の、最大値を表す

※ 4：短時間作業を作業時間を通じて測定した値の単位作業場所ごとの算術平均を代表値とし、その平均（加重平均）

※ 5：単位作業ごとの幾何平均を代表値とし、その平均（加重平均）

※ 6：同一事業場で複数の作業を行っている場合があるので、対象事業場数とばく露実態調査を行った事業場数は一致しない。

別添 1 : 有害性総合評価表

337 物質名 : チオ尿素

| 有害性の種類 | 評 価 結 果 |
|---------------|--|
| ア 急性毒性 | <p><u>致死性</u></p> <p>ラット</p> <p>吸入毒性 : $LC_{50} > 195 \text{ mg/m}^3$ (4h) ミスト (10%溶液) $>170 \text{ mg/m}^3$ (4h) ダスト (粒子径 0.8-4.7μm)</p> <p>経口毒性 : $LD_{50} = 125 \sim 1,830 \text{ mg/kg}$ 体重</p> <p>マウス</p> <p>経口毒性 : $LD_{50} = \text{約 } 1,000 \text{ mg/kg}$ 体重</p> <p>ウサギ</p> <p>経口毒性 : $LD_{50} = 10,000 \text{ mg/kg}$ 体重 経皮毒性 : $LD_{50} > 2,800 \text{ mg/kg}$ 体重</p> <p><u>健康影響</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ヒトの最小致死量は 147 mg/kg である。 ・動物試験において、致死用量での死亡は肺水腫が原因であり、生存動物には胸水がみられた。 ・中毒量のチオ尿素は、ラットで高血糖、糖尿、多尿、及び肝グリコーゲン値の低下を引き起こす。 |
| イ 刺激性/ 腐食性 | <p>皮膚刺激性/腐食性 : あり</p> <p>根拠 : ウサギの無傷の剃毛皮膚に、不希釈チオ尿素を 24 時間ばく露したところ、軽度の浮腫を伴った軽度～顕著な紅斑がみられた。</p> <p>眼に対する重篤な損傷性/刺激性 : あり</p> <p>根拠 : チオ尿素が眼に付くと発赤を生じることがある。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ウサギの眼の結膜にチオ尿素 100 mg の適用では、発赤及び腫脹が認められた。 ・チオ尿素 10% (w/w)水溶液の眼への単回投与では、反応はなく耐性が示された。 |
| ウ 感作性 | <p>皮膚感作性 : あり</p> <p>根拠 : チオ尿素化合物アレルギーは比較的稀であると報告されている。アレルギーパッチテストで反応を示したのは、患者 423 人のうち 5 人(1.2%)のみであった。チオ尿素にばく露した人数と比較し、接触および光接触アレルギーの報告数は少ない。</p> |

| 有害性の種類 | 評価結果 |
|--|--|
| | <p>・チオ尿素による治療を受けていた患者 525 人中 9.3%にあたる 49 人に、無顆粒球症(1)、白血球減少(4)、体温上昇(24)、紅斑(9)、リンパ節の腫れ(1)、筋・関節痛(4)、胃腸障害(17)、その他さまざまな副作用がみられた。体温上昇はほぼ治療開始直後に現れ、終了時に消退した。治療開始後 7～14 日以内に発現する発熱、および皮膚反応の発作は、感作によるものとされている。</p> <p>呼吸器感作性：報告なし。</p> |
| <p>エ 反復投与毒性 (生殖毒性/遺伝毒性/発がん性/神経毒性は別途記載)</p> | <p>(ヒト疫学調査結果)</p> <p>LOAEL= 0.6 mg/m³</p> <p>根拠：ロシアにおけるチオ尿素生産工場作業員の調査で、甲状腺機能低下の徴候が認められた。調査の対象は、ばく露した作業員 45 人と非ばく露コントロール 20 人である。チオ尿素の大気濃度は 0.6～12 mg/m³ と報告されている。作業員のばく露期間は 9.5 ± 1.1 年で、73%は最低 5 年間のばく露、54.5%は 40 歳以上であった。ばく露した作業員の甲状腺ホルモン T4 及び T3 の濃度は、コントロールより有意に低かった (T4 : 78.0 ± 5.2 対 109.4 ± 2.0 nmol/L、P < 0.05、T3 : 1.2 ± 0.1 対 3.8 ± 0.1 nmol/L、P < 0.001)。ばく露作業員 45 人中 17 人に、甲状腺過形成が認められ、T4 及び T3 濃度はそれぞれ 80.6 ± 1.8 及び 0.9 ± 0.1 nmol/L であった。</p> <p>評価レベル = 0.06 mg/m³</p> <p>計算式：0.6 mg/m³ × 1/10 (LOAEL から NOAEL) = 0.06 mg/m³</p> <p>(動物試験結果)</p> <p>NOAEL = 12.5 mg/kg 体重/日</p> <p>根拠：Osborn-Mendel ラット (雌雄各 18 匹/群)にチオ尿素 0、0.01、0.025、0.05、0.1、0.25、0.5、1%を含む飼料を 2 年間与えた試験で、0.25%以上の群で体重増加の抑制を認め、17 ヶ月までに 0.25%以上の群の全数が死亡した。甲状腺の腫大は 0.25%以上の群で認められ、甲状腺重量の有意な増加は 0.1%以上の群、甲状腺濾胞の過形成は 0.05%以上の群で用量に依存してみられた。肝臓では 0.1%以上の群で肝細胞の肥大、構造の不規則化、胆管増生、肝細胞の空胞化や硝子様変性がみられた。又、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。環境省は NOAEL を 0.025% (12.5 mg/kg/日)としている。</p> <p>不確実係数 UF = 10</p> <p>根拠：種差 (10)</p> |

| 有害性の種類 | 評価結果 |
|--------|--|
| | 評価レベル = 10.5 mg/m ³ 計算式：12.5 mg/kg/日×7/5×60 kg/10 m ³ ×1/10 (種差)=10.5 mg/m ³ |
| オ 生殖毒性 | 生殖毒性：判断できない 根拠：チオ尿素は胎盤を通過し、胎児の甲状腺に蓄積し、肥大させる。又、妊娠動物への投与により奇形の発現 (胎児の中樞神経系や骨格)や吸収胚が増加したとの報告がある。したがって、チオ尿素の胎児毒性は、甲状腺機能障害と関連するものと考えられるが、いずれの報告も実験の内容や規模が明確でないことから、生殖毒性があるとは判断できなかった。 <参考> NOAEL = 50 mg/kg 体重/日 (飼料中濃度 0.1% = 50 mg/kg 体重/日として換算) 根拠：Osborn-Mendel ラット (雌雄各 18 匹/群)にチオ尿素 0、0.01、0.025、0.05、0.1、0.25、0.5、1%を含む飼料を 2 年間与えた試験で、0.25%以上の群で精子形成の低下又は休止がみられた。 不確実係数 UF = 10 根拠：種差 (10) 評価レベル = 42 mg/m ³ 計算式：50 mg/kg/日×7/5×60 kg/10 m ³ ×1/10 (種差)=42 mg/m ³ |
| カ 遺伝毒性 | 遺伝毒性：なし 根拠： <i>In vitro</i> 試験において、細菌を用いた遺伝子突然変異試験等のほとんどで陰性であった。酵母を用いた遺伝子突然変異試験及び遺伝子組換え試験ではその多くで陽性であった。哺乳類細胞を用いた試験では、DNA 鎖切断試験の一部で陽性、不定期 DNA 合成試験及び姉妹染色分体交換試験で陰性、TK 試験及び HPRT 試験では陽性と陰性の結果が得られた。小核試験及び宿主経路試験では陽性であったが、染色体異常試験では陰性であった。 <i>In vivo</i> 試験においては、ショウジョウバエの体細胞突然変異試験で陽性であったが、ラット小核試験では陰性であった。 他機関の評価：遺伝毒性なし：CICAD 生殖細胞変異原性：判断できない 根拠： <i>In vivo</i> 試験において、ラット小核試験で陰性であった。 <i>In vitro</i> において、哺乳類細胞を用いた試験では、染色体異常試験は陰性であったが、小核試験及び宿主経路試験では陽性であった。 |

| 有害性の種類 | 評価結果 |
|-----------|--|
| キ 発がん性 | <p>発がん性：ヒトに対する発がん性が疑われる</p> <p>根拠：ヒトにおける発がん性の報告はない。動物試験において、Osborn-Mendel ラット(18 匹/群)にチオ尿素を 0、0.01、0.025、0.05、0.1、0.25、0.5、1% (0、5、12.5、25、50、125、250、500 mg/kg/日)を含む飼料を 2 年間で与えた試験で、0.25%以上の群は 17 ヶ月までに全数死亡したが、0.01~0.1% 群で 2 年後まで生存していた 29 匹中 14 匹で肝細胞腺腫の発生を認めた。17 ヶ月までに死亡したラットのうち 1 匹で肝腫瘍の発生がみられたが、対照群での発生はみられなかった (0/18)。Hebrew University ラット雄 (対照群 12 匹、投与群 19 匹)にチオ尿素 0.2% を含む飲水を 26 ヶ月間与えた試験で、外耳道あるいはマイボーム腺の扁平上皮癌が、対照群で 0/12 に対し、投与群で 17/19 にみられた。雌雄の C3H マウス (投与群：49 匹/群、対照群：33 匹/群) にチオ尿素 0.1~0.2%を含む飲水を 4~6 ヶ月間与えた試験で、乳腺腫瘍が投与群で 54%にみられたが、対照群は 28%であった。しかしながら、甲状腺及び他臓器における発がんがみられなかったとする報告は多数ある。</p> <p><参考></p> <p>閾値の有無：あり</p> <p>根拠：カ項「遺伝毒性」の判断を根拠とする。</p> <p>LOAEL=5 mg/kg (飼料中濃度 0.01% = 5 mg/kg 体重/日として換算)</p> <p>根拠：Osborn-Mendel ラット (18 匹/群)にチオ尿素を 0、0.01、0.025、0.05、0.1、0.25、0.5、1% (0、5、12.5、25、50、125、250、500 mg/kg/日)を含む飼料を 2 年間で与えた試験で、0.25%以上の群は 17 ヶ月までに全数死亡したが、0.01~0.1%群で 2 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 匹で肝腫瘍の発生がみられたが、対照群での発生はみられなかった (0/18)。</p> <p>不確実係数 UF = 1,000</p> <p>根拠：種差 (10)、LOAEL→NOAEL 変換 (10)、がんの重大性 (10)</p> <p>評価レベル = 0.04 mg/m³</p> <p>計算式：5 mg/kg×7/5×60 kg/10 m³×1/1,000=0.04 mg/m³</p> |
| ク 神経毒性 | 神経毒性：報告なし |
| ケ 許容濃度の設定 | <p>ACGIH TLV-TWA, TLV-STEL: 設定なし</p> <p>日本産業衛生学会：設定なし</p> <p>DFG MAK：設定なし</p> <p>NIOSH REL：設定なし</p> <p>OSHA：設定なし</p> |

| 有害性の種類 | 評 価 結 果 |
|--------|----------------------|
| | UK：設定なし AIHA：設定なし |

別添2：有害性評価書

338

339 物質名：チオ尿素

340

341 1. 化学物質の同定情報

342 名 称：チオ尿素

343 別 名：チオウレア、チオカルバミド、Thiourea、Thiocarbamide、Isothiourea (NITE CHRIP
344 2021)

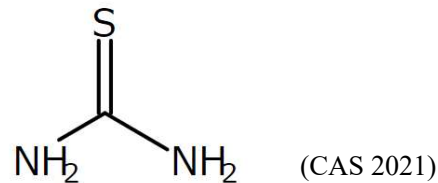
345 化学式：CH₄N₂S / H₂NCSNH₂ (ICSC 2001)

346 構造式：

347

348

349



350

351 分子 量：76.1 (ICSC 2001)

352 CAS 番号：62-56-6

353 労働安全衛生法施行令別表9(名称を表示し、又は通知すべき危険物及び有害物) 第340号

354

355 2. 物理化学的情報

356 (1) 物理化学的性状 (ICSC 2001)

外観：白色の結晶又は粉末

引火点 (C.C.)：データなし。

比重 (水=1)：1.4

発火点：データなし。

沸点：データなし。

爆発限界 (空気中)：データなし。

蒸気圧：1.41×10⁻⁷ mmHg (25°C) [換算値 溶解性 (水)：溶ける。

1.88×10⁻⁵ Pa (25°C)]

蒸気密度 (空気=1)：データなし。

オクタノール/水分配係数 log Pow：-2.38/-0.95

融点：182°C

換算係数：1 ppm = 3.11 mg/m³ (25°C)

1 mg/m³ = 0.32 ppm (25°C)

357

358 (2) 物理的・化学的危険性 (ICSC 2001)

359 ア 火災危険性：可燃性。火災時に、刺激性あるいは有毒なヒュームやガスを放出する。

360 イ 爆発危険性：アクロレインと接触すると、火災及び爆発の危険性がある。

361 ウ 物理的危険性：データなし。

362 エ 化学的危険性：加熱すると、分解する。有毒な窒素酸化物及び硫黄酸化物のフュームを
363 生じる。アクロレイン、強酸、強酸化剤と激しく反応する。

364

365 3. 生産・輸入量/使用量/用途 (化工日 2021)

366 製造・輸入量：7,095 t (2019年度) (経産省 2021)

367 用途：医薬品 (サルファチアゾール、チオウラシル、メチオニン、その他)、チオグリコール酸
368 アンモン (コールドパーマ用剤)、写真薬、金属防錆剤、ゴム薬品、農薬 (発芽ホルモ

369 ン)、殺ソ剤 (サルファナフチルチオ尿素)、界面活性剤、メッキ薬品、繊維及び紙の樹
370 脂加工剤、合成樹脂用 (成型品及び塗料、とくに紫外線透過防止性樹脂)、フマル酸製
371 造触媒、各種有機合成用

372 製造業者：堺化学工業、日本化学工業 販売＝三井化学ファイ
373

374

4. 健康影響

375 【体内動態 (吸収・分布・代謝・排泄)】

376 吸収・排泄

- 377 ・ ヒトにおいて、チオ尿素は消化管から吸収される。100 mg/kg の単回経口投与では 24 時間
378 以内に血液から完全に消失した。15%は腸管内で代謝され、30～50%は他の器官及び体液に
379 存在し、残り (約 30%)は、尿中にチオ尿素として排泄された (IARC 2001)。
- 380 ・ ヒトに単回投与された 28.57 mg/kg 体重のチオ尿素は、48 時間以内に尿へと完全に排泄さ
381 れる一方、30 分以内に血中ピーク濃度に達した (CICAD 2003; NIHS 2007)。
- 382 ・ ヒトに 1,000 mg のチオ尿素を経口投与した試験で、48 時間で投与量の 75% (60～81%)が尿
383 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。又、投与後 3 日
384 間の糞中からチオ尿素は検出されなかった。ヒトに 200 mg のチオ尿素を経口投与した結
385 果、チオ尿素は 15 分後には血液中に現れて 30 分後にピーク濃度に達し、48 時間後には血
386 液中で不検出となった。又、チオ尿素は投与 30 分後の尿中に既にあり、48 時間後には尿中
387 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
388 った (環境省 2015)。
- 389 ・ ラットに ³⁵S でラベルしたチオ尿素 1 mg を腹腔内投与した結果、48 時間で投与した放射活
390 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
391 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
392 チオ尿素であり、尿中放射活性の 6.2%が無機硫酸、5.9%がエーテル硫酸であった。6 時間
393 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
394 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
395 も約 30 倍、55 倍、47 倍も高かった (環境省 2015)。

396

397 分布

- 398 ・ マウスに ¹⁴C でラベルしたチオ尿素 0.05 mg を静脈内投与し、全身オートラジオグラフィ
399 ー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
400 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
401 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
402 では 24 時間持続した。又、高い放射活性は胎児の甲状腺でもみられたが、胎児の他の組織
403 や胎盤では母体血の放射活性を超えることはなかった (環境省 2015)。
- 404 ・ ラットに ¹⁴C でラベルしたチオ尿素 0.16 mg/kg を経口投与した結果、24 時間で投与した放
405 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
406 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
407 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。又、0.16、160 mg/kg
408 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

409 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
 410 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
 411 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
 412 では全身にほぼ均一に分布していた (環境省 2015)。

413

414 代謝

- 415 ・肝のミクロソームでは、フラビン含有モノオキシゲナーゼ (FMO)がチオ尿素の S-酸化を触
 416 媒し、反応性の求電子性ホルムアミジンスルフェン酸及びホルムアミジンスルフィン酸を
 417 生成する (図 1)。チオ尿素の酸化は無処理ラット肝臓でもみられる。グルタチオンが存在
 418 すると、*in vivo* 及び *in vitro* の両方でホルムアミジンスルフェン酸は速やかにチオ尿素に還
 419 元され、同時にグルタチオンジスルフィドが生成される (CICAD 2003; NIHS 2007)。
- 420 ・ヨウ素又はヨウ化物と過酸化水素の存在下でチオ尿素は甲状腺ペルオキシダーゼによって
 421 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
 422 てチオ尿素とシアナミド、硫黄を生成する。チオ尿素及びシアナミドはどちらも甲状腺ペ
 423 ルオキシダーゼを阻害することが、*in vitro* と *in vivo* で示された (環境省 2015)。

424

425

426

427

428

429

430

431

432

433

434

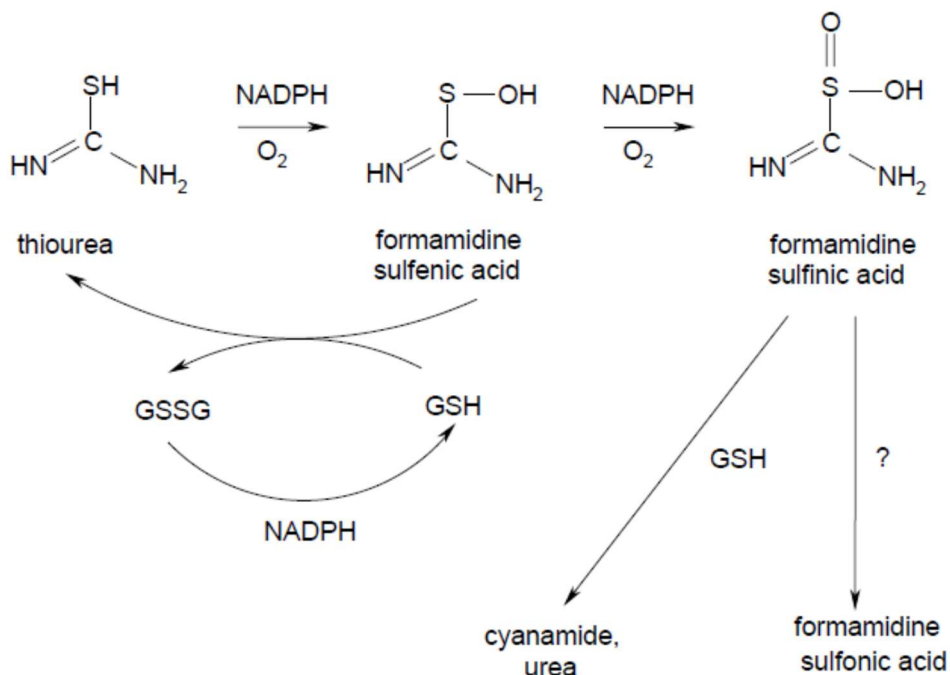
435

436

437

438

439



440 図 1 チオ尿素の代謝 (CICAD)

441

442 (1) 実験動物に対する毒性

443 ア 急性毒性

444 致死性

445 ・実験動物に対するマウス、ラット及びウサギの急性毒性試験結果を以下にまとめる (環

446 境省 2015) (CICAD 2003) (NITE 2005)。

| | | | |
|--|-----|-----|-----|
| | ラット | マウス | ウサギ |
|--|-----|-----|-----|

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

447 健康影響

- 448 ・動物試験において、致死用量での死亡は肺水腫が原因であり、生存動物には胸水がみら
449 れた (CICAD 2003; NIHS 2007) (MAK 1990)。
450 ・中毒量のチオ尿素は、ラットで高血糖、糖尿、多尿、及び肝グリコーゲン値の低下を引
451 き起こす (CICAD 2003; NIHS 2007) (MAK 1990)。

452

453 イ 刺激性及び腐食性

- 454 ・ウサギの無傷の剃毛皮膚に、不希釈チオ尿素を 24 時間ばく露したところ、軽度の浮腫を
455 伴った軽度～顕著な紅斑がみられた (CICAD 2003; NIHS 2007)。
456 ・チオ尿素 10% (w/w)水溶液の眼への単回投与では、反応はなかった (CICAD 2003; NIHS
457 2007)。
458 ・ウサギの眼の結膜にチオ尿素 100 mg の適用では、発赤 (ドレイズスコア 1~2)及び腫脹
459 (ドレイズスコア 1~2)が認められた (CICAD 2003; NIHS 2007)。

460

461 ウ 感作性

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

464

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

466 吸入ばく露

- 467 ・調査した範囲内では、報告はない。

468

469 経口投与/経皮投与/その他の経路等

- 470 ・ラット雌 (系統、匹数不明)にチオ尿素 12、131 mg/kg 体重/日を連日 10 日間飲水投与し
471 た試験で、131 mg/kg 群で肉眼的及び顕微鏡学的に甲状腺の過形成を認めた。12 mg/kg 群
472 では同様の影響はみられなかった (MAK 1990)。
473 ・ラット雄 (系統、匹数不明)にチオ尿素 660±60 mg/kg 体重/日を連日 2 週間強制経口投与
474 した試験で、約 50%の体重増加抑制がみられた (MAK 1990)。
475 ・ラット (系統、性別、匹数不明)にチオ尿素の 1 %水溶液 1 mL を強制経口投与した試験
476 で、16~50 日後に脾臓、リンパ節、小腸絨毛に 鉄沈着を認めた (MAK 1990)。
477 ・ラット (系統、性別、匹数不明)にチオ尿素 50 ppm (約 3.5 mg/kg 体重)濃度の飼料を与え
478 た試験で、26 ヶ月後に肉眼的及び顕微鏡的な変化を肺と肝臓に、まれに脾臓に認めた
479 (MAK 1990)。
480 ・ラット (系統、性別、匹数不明)にチオ尿素 0.25%濃度の飲水を 65~122 日間与えた試験

481 で、中葉に構造的変化を伴った下垂体の肥大、副甲状腺の過形成及び骨の線維性炎症を
482 認めた (MAK 1990)。
483 ・SD ラット (雌雄各 10 匹/群)にチオ尿素 0、0.02、0.1、0.5、2.5 mg/L の濃度 (0、0.0028、
484 0.014、0.070、0.350 mg/kg/日)の飲水を 13 週間与えた試験で、一般状態や体重、組織等
485 に投与に関連した影響はみられなかった (環境省 2015)。
486 ・ラット雌 (系統不明)(29~30 匹/群)にチオ尿素を 0、1.72、6.88 及び 27.5 mg/kg 体重/日
487 で生涯 (約 3 年間)にわたり飲水投与した試験で、27.5 mg/kg 群で体重減少及び甲状腺肥
488 大を認めた以外には、影響はなかった CICAD は NOAEL を 6.88 mg/kg 体重/日としてい
489 る (CICAD 2003; NIHS 2007) (MAK 1990)。
490 ・Osborn-Mendel ラット (雌雄各 18 匹/群)にチオ尿素 0、0.01、0.025、0.05、0.1、0.25、0.5、
491 1%を含む飼料を 2 年間与えた試験で、0.25%以上の群で体重増加の抑制を認め、17 ヶ月
492 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
493 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
494 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、
495 肝細胞の空胞化や硝子様変性がみられた。又、0.25%以上の群の脾臓で萎縮やうっ血、ヘ
496 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
497 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 (環境省 2015)。
498 ・C3H マウス雌 (21 匹/群)にチオ尿素 0、0.25%濃度 (約 0、125 mg/kg 体重/日)の飼料を 13
499 週間与えた試験で、体重への影響はみられなかった (環境省 2015)。
500 ・C3H マウス (雌雄 1 群各 25 匹)にチオ尿素 0.2-0.3 %を含んだ飼料を 7 ヶ月間与えた試験
501 で、甲状腺の過形成がみられた (IARC 2001)。
502 ・マウス雌雄 (系統不明)(10 匹/群)にチオ尿素を 0、1.72、6.88 及び 27.5 mg/kg 体重/日 で
503 生涯 (約 2 年間)にわたり飲水投与した試験で、一般状態や体重、死亡時の剖検所見に影
504 響はなかった (環境省 2015)。

505 オ 生殖毒性

506 吸入ばく露

507 ・調査した範囲内では、報告はない。

508 経口投与/経皮投与/その他の経路等

509
510 ・Wistar ラット雌 (5~10 匹/群)にチオ尿素 0、240 mg/kg 体重を妊娠 12 日又は 13 日に単
511 回強制経口投与した試験で、母動物への毒性及び催奇形性はみられなかった (環境省
512 2015)。
513 ・Wistar ラット雌 (3 匹/群)にチオ尿素 1,000、2,000 mg/kg 体重を妊娠 12 日に単回強制経口
514 投与した試験で、両投与群で吸収胚の発生率に有意な増加を認めたが、生存胎児の体重
515 に影響はなく、奇形の発生もみられなかった (環境省 2015)。
516 ・CF4 ラット雌 (匹数不明)にチオ尿素 0、0.2%の濃度の飲水を妊娠 1 日から 14 日まで飲
517 水投与した試験で、0.2%群の胎児に神経系及び骨格系の成長遅延と奇形がみられた (環
518 境省 2015) (MAK 1990)。
519 ・SD ラット雌 (3 匹/群)にチオ尿素を妊娠 14 日から 17 日にかけて 0.4、1.0、1.5、50 mg/kg
520

521 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/ 日
 522 (約 350、900 mg/kg/日)を強制経口投与し、対照群には同量の水を投与した試験で、100 mg/
 523 日以上の群の児動物で用量に依存した体重増加抑制、250 mg/日 群の児動物で驚愕反射
 524 の遅延を認めた。又、授乳 14 日の 250 mg/日 群の児動物では遊離サイロキシン (T4)及
 525 び総 T4 の低下と甲状腺刺激ホルモン (TSH)の増加がみられ、甲状腺機能低下が明瞭で
 526 あった。100 mg/日 群の児動物では総 T4 の低下がみられただけであり、甲状腺の組織に
 527 も異常はなかったが、250 mg/日群では濾胞腔の減少と小型化がみられ、濾胞上皮の過形
 528 成によるものと考えられた (環境省 2015)。

- 529 • Osborn-Mendel ラット (雌雄各 18 匹/群)にチオ尿素 0、0.01、0.025、0.05、0.1、0.25、0.5、
- 530 1%を含む飼料を 2 年間与えた試験で、0.25%以上の群で精子形成の低下又は休止がみら
- 531 れた (環境省 2015)。
- 532 • ICR マウス雌 (3 匹/群)にチオ尿素 1,000、2,000 mg/kg 体重を妊娠 10 日に単回強制経口
- 533 投与した試験で、2,000 mg/kg 群で 2 匹が死亡を、1,000 mg/kg 群で吸収胚の発生率の有
- 534 意な増加を認めたが、生存胎児の体重には影響はなく、奇形の発生もみられなかった (環
- 535 境省 2015)。
- 536 • [³⁵S]チオ尿素は、マウスとラットの胎盤を通過し、甲状腺の発達段階に応じてこの器官
- 537 に選択的に貯蔵され、ヨードの代謝に影響を与える (CICAD 2003; NIHS 2007)。

538

539 カ 遺伝毒性

- 540 • *In vitro* 試験において、チオ尿素は細菌を用いた遺伝子突然変異試験等のほとんどで陰性
- 541 であった。酵母を用いた遺伝子突然変異試験及び遺伝子組換え試験ではその多くで陽性
- 542 であった。哺乳類細胞を用いた試験では、DNA 鎖切断試験の一部で陽性、不定期 DNA
- 543 合成試験及び姉妹染色分体交換試験で陰性、遺伝子突然変異を調べる TK 試験及び HPRT
- 544 試験では陽性と陰性の結果が得られた。小核試験及び宿主経路試験では陽性であったが、
- 545 染色体異常試験は陰性であった。
- 546 • *In vivo* 試験においては、ショウジョウバエの体細胞突然変異試験で陽性であったが、ラ
- 547 ット小核試験では陰性であった (IARC 2001) (環境省 2015) (CICAD 2003)。

| 試験方法 | | 使用細胞種/動物種・S9の有無・濃度/用量* | 結果 |
|-----------------|-----------|--|--------|
| <i>In vitro</i> | 復帰突然変異試験 | ネズミチフス菌TA100、TA1535、TA98、TA97 10,000 µg/plate (±S9) | — |
| | | ネズミチフス菌TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 333 µg/plate (+S9) | — |
| | | ネズミチフス菌TA98、TA100、 100 µg/plate | + |
| | | 大腸菌WP2 <i>uvrA</i> 333 µg/plate (±S9) | — |
| その他の細菌を用いた試験 | umu試験 | ネズミチフス菌TA1535/pSK1002 1670 µg/mL (±S9) | — |
| | DNA損傷修復試験 | 大腸菌 <i>uvr/rec</i> 25,000 µg/well (+S9) (-S9) | + — |

| 試験方法 | | 使用細胞種/動物種・S9の有無・濃度/用量* | 結果 | | |
|----------------------|------------------------------|--|----------------------|--------------------|---|
| 酵母・カビを用いた試験 | Pol A試験 | 大腸菌 <i>pol A</i> | — | | |
| | | | 5,000 µg/well (±S9) | — | |
| | | SOSクロモ試験 | 大腸菌 | — | |
| | | | | 38,000 µg/mL (±S9) | — |
| | | | 大腸菌 | — | |
| | | | 40 µg/tube (+S9) | — | |
| | プロフェージ誘導試験 | 大腸菌 K12 | — | | |
| | | | 2,000 µg/plate (+S9) | — | |
| | 前進突然変異試験 | 大腸菌 RK | — | | |
| | | | 10,000 µg/mL (±S9) | — | |
| | petite突然変異 復帰突然変異試験 | 出芽酵母 | | + | |
| | | | | 4,000 µg/mL (—S9) | + |
| | | | | 500 µg/mL (—S9) | + |
| | | 出芽酵母 D3 | | — | |
| | | | | 500 µg/mL (—S9) | — |
| | | 出芽酵母 <i>trp</i> 座 | | — | |
| | | | | 500 µg/mL (+S9) | + |
| | | 前進突然変異・染色体不分離 | 糸状菌 | — | |
| | | | | 10,000 µg/mL (—S9) | — |
| | | 体細胞組換え試験 | 出芽酵母 D3 | — | |
| | 50,000 µg/mL (±S9) | | — | | |
| 染色体内組換え試験 | 出芽酵母 | + | | | |
| | | 30,000 µg/mL (—S9) | + | | |
| | 出芽酵母 (G ₂ 期停止細胞) | + | | | |
| | | 50,000 µg/mL (—S9) | + | | |
| | 出芽酵母 (G ₁ 期停止細胞) | + | | | |
| | | 10,000 µg/mL (—S9) | + | | |
| | | (染色体内) 出芽酵母 (S期停止細胞) | + | | |
| | | 10,000 µg/mL (±S9) | + | | |
| DNA鎖切断試験 | ラット初代肝培養細胞 | + | | | |
| | | 2,280 µg/mL | + | | |
| | ラット初代肝培養細胞 | — | | | |
| | | 1,250 µg/mL | — | | |
| 不定期DNA合成試験 | ラット初代肝培養細胞 | — | | | |
| | | 10,000 µg/mL | — | | |
| 姉妹染色分体交換試験 | チャイニーズハムスターV79細胞 | — | | | |
| | | 7,600 µg/mL (—S9) | — | | |
| 哺乳類培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験 | TK試験 | マウスリンパ腫細胞 (L5178Y <i>Tk</i> ^{+/+}) | — | | |
| | | | 5,000 µg/mL (±S9) | — | |
| | | マウスリンパ腫細胞 (L5178Y <i>Tk</i> ^{+/+}) | — | | |
| | | | 5,000 µg/mL (—S9) | — | |
| | | 5,000 µg/mL (+S9) | (+) | | |
| | | マウスリンパ腫細胞 (L5178Y <i>Tk</i> ^{+/+}) | (+) | | |
| | | 1,370 µg/mL (±S9) | (+) | | |
| HPRT試験 | チャイニーズハムスターV79細胞 <i>Hprt</i> | — | | | |
| | | 7,600 µg/mL (—S9) | — | | |
| | チャイニーズハムスターV79細胞 <i>Hprt</i> | + | | | |
| | | 760 µg/mL (±ラット肝細胞) | + | | |
| 染色体異常試験 | チャイニーズハムスターCHL細胞 | — | | | |
| | | 2,000 µg/mL (—S9) | — | | |
| 小核試験 | シリアンハムスター胚細胞 | + | | | |
| | | 濃度不明 (—S9) | + | | |
| | チャイニーズハムスターV79細胞 | (+) | | | |
| | | 760 µg/mL (—S9) | (+) | | |

| 試験方法 | | 使用細胞種/動物種・S9の有無・濃度/用量* | 結果 |
|--|---------|--|--|
| | | ヒトリンパ球 濃度不明 (±S9) | — |
| | | ヒト肝がん細胞株Hep G2 濃度不明 | — |
| | 宿主経由試験 | マウス 125 mg/kg、筋肉内投与 ネズミチフス菌TA1530、TA1538 | (+) |
| | | マウス 1,000 mg/kg腹腔内投与/出芽酵母 | — |
| | In vivo | 体細胞突然変異 | ショウジョウバエ <i>zest-white</i> 座 7.6 µg/mL 混餌 |
| ショウジョウバエ <i>w/w⁺</i> 座 38 µg/mL 混餌 | | | (+) |
| ショウジョウバエ <i>white-ivory</i> system 152 µg/mL 混餌 | | | ? |
| ショウジョウバエ <i>wing-spot</i> system 76 µg/mL 混餌 | | | ? |
| ショウジョウバエ <i>w/w⁺</i> 座 76 µg/mL 混餌 | | | — |
| 小核試験 | | ラット 経口投与 350 mg/kg、2 回投与 (24 時間後) | — |

*濃度範囲、最小作用量あるいは最大無作用量

—：陰性 +：陽性 (+)：弱陽性 ?：どちらとも言えない

548 生殖細胞変異原性

- 549 ・ *In vivo* 試験において、ショウジョウバエの体細胞突然変異試験で陽性であったが、ラッ
550 ト小核試験では陰性であった (IARC 2001) (環境省 2015) (CICAD 2003)。
- 551 ・ *In vitro* 試験において、チオ尿素は細菌を用いた遺伝子突然変異試験等のほとんどで陰性
552 であった。哺乳類細胞を用いた試験では、DNA 鎖切断試験の一部で陽性、不定期 DNA
553 合成試験及び姉妹染色分体交換試験で陰性、遺伝子突然変異を調べる TK 試験及び HPRT
554 試験では陽性と陰性の結果が得られた。小核試験及び宿主経由試験では陽性であったが、
555 染色体異常試験は陰性であった。

556

557 キ 発がん性

558 吸入ばく露

- 559 ・ 調査した範囲内では、報告はない。

560

561 経口投与/経皮投与/その他の経路等

- 562 ・ 雌雄の New Zealand 系ラット (10 匹/群)にチオ尿素を 0.25%含む飲水を 2 年間投与した
563 試験で、雄の 7 匹に甲状腺腫、4 匹に甲状腺がん、1 匹に胎児性腺腫(fetal adenoma、著者
564 の用語)、雌の 8 匹に甲状腺腫、3 匹に甲状腺癌、2 匹に胎児性腺腫の発生を認めた。又、
565 Wistar ラット (10 匹/群)に同様に投与した結果、6 匹で甲状腺腫の発生を認めた (環境省
566 2015) (IARC 2001)。
- 567 ・ Osborn-Mendel ラット (18 匹/群)にチオ尿素を 0、0.01、0.025、0.05、0.1、0.25、0.5、1%
568 (0、5、12.5、25、50、125、250、500 mg/kg/日*)を含む飼料を 2 年間で与えた試験で、0.25%
569 以上の群は 17 ヶ月までに全数死亡したが、0.01~0.1%群で 2 年後まで生存していた 29

570 匹中 14 匹で肝細胞腺腫の発生を認めた。17 ヶ月までに死亡したラットのうち 1 匹で肝
571 腫瘍の発生がみられたが、対照群での発生はみられなかった (0/18)(環境省 2015)。(*:案
572 作成者が換算値を変更：飼料濃度 1% = 500 mg/kg/日)

- 573 ・雌雄の Osborn-Mendel ラット (30 匹/群)にチオ尿素 0、0.008%を含む飼料を 2 年間与え
574 た試験で、腫瘍の発生率に増加はなかった (環境省 2015) (IARC 2001)。
- 575 ・マウス及びラットにチオ尿素 0、1.72、6.88、27.5 mg/kg/日 をマウスには 2 年間、ラット
576 には生涯 (最長 3 年間)にわたって飲水投与した試験で、ラットの 27.5 mg/kg/日 群のみ
577 で体重増加抑制及び甲状腺肥大がみられ、肉眼でも顕微鏡でもその他の変化は検出され
578 なかった (CICAD 2003; NIHS 2007) (MAK 1990)。
- 579 ・Hebrew University ラット雄 (対照群 12 匹、投与群 19 匹)にチオ尿素 0.2 %を含む飲水を
580 26 ヶ月間与えた試験で、外耳道あるいはマイボーム腺の扁平上皮癌が、対照群で 0/12 に
581 対し、投与群で 17/19 にみられた (IARC 2001)。
- 582 ・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
583 566 日まで混餌投与した結果、甲状腺、肺、下垂体で腫瘍の発生はなかった (環境省 2015)
584 (IARC 2001)。
- 585 ・雌の C3H マウス (投与群：21 匹/群、対照群：25 匹/群)にチオ尿素 0.25%を含む飼料を 13
586 週間、その後 0.375%を含む飼料を 3~45 週間与えた試験で、甲状腺の過形成がみられた
587 が、甲状腺がんはみられなかった (MAK 1990)。
- 588 ・雌雄の C3H マウス (投与群：49 匹/群、対照群：33 匹/群)にチオ尿素 0.1~0.2%を含む飲水
589 を 4~6 ヶ月間与えた試験で、甲状腺の肥大 (1/20)がみられたが、過形成はみられなかつ
590 た。乳腺腫瘍は、投与群で 54%にみられたが、対照群は 28%であった (MAK 1990)。
- 591 ・甲状腺におけるヨウ素化機能阻害により、甲状腺ホルモンの分泌低下が生じ、下垂体の
592 甲状腺刺激ホルモンが代償的に増加することが、甲状腺の過形成と甲状腺がんの作用
593 機作と考えられる (NITE 2005)。

594

595 ク 神経毒性

596 吸入ばく露

597 ・調査した範囲内では、報告はない。

598

599 経口投与/経皮投与/その他の経路等

600 ・調査した範囲内では、報告はない。

601

602 ケ その他の試験

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

606

607 (2) ヒトへの影響 (疫学調査及び事例)

608 ア 急性毒性

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

610
611
612
613
614
615
616
617
618
619
620
621
622
623
624
625
626
627
628
629
630
631
632
633
634
635
636
637
638
639
640
641
642
643
644
645
646
647
648
649

イ 刺激性及び腐食性

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

ウ 感作性

- ・チオ尿素ならびにチオ尿素化合物の使用または加工に関連した接触皮膚炎の、個々の症例報告がレビューされている。ほとんどの症例が青焼きコピー紙 (感光性コピー用紙) などほとんどのコピー用紙の抗酸化剤としてチオ尿素を使用したことによるものと報告されている。中には紫外線に対する感受性上昇 (光接触皮膚炎)を示した症例もあった。銀磨き材含有のチオ尿素による接触皮膚炎も報告されている。ジメチルチオ尿素、エチレンチオ尿素、ジブチルチオ尿素、ジフェニルチオ尿素、エチルブチルチオ尿素、エチレンチオ尿素などのチオ尿素誘導体は、ゴム工業の加硫過程で促進剤として用いられる。これらの化合物を含有したウエットスーツ、水中眼鏡、矯正装置、保護手袋、靴などは、アレルギー性接触皮膚炎を引き起こすことが報告されている(CICAD 2003; NIHS 2007)。チオ尿素化合物アレルギーは比較的稀であると報告されている。アレルギーパッチテストで反応を示したのは、患者 423 人のうち 5 人(1.2%)のみであった。チオ尿素にばく露した人数と比較し、接触および光接触アレルギーの報告数は少ない(CICAD 2003; NIHS 2007)。
- ・チオ尿素は、過去、甲状腺機能亢進症の治療に用いられていた。推奨される容量にはかなりばらつきがある。元来、1 日 2~3g がとくに初回量として投与されていたが、後に副作用が発現したため減量された。副作用は、1940 年代に甲状腺抑制剤として用いた治療の観察結果から報告されている。チオ尿素による治療を受けていた患者 525 人中 9.3%にあたる 49 人に、無顆粒球症(1)、白血球減少(4)、体温上昇(24)、紅斑(9)、リンパ節の腫れ(1)、筋・関節痛(4)、胃腸障害(17)、その他さまざまな副作用がみられた。体温上昇はほぼ治療開始直後に現れ、終了時に消退した。治療開始後 7~14 日以内に発現する発熱、および皮膚反応の発作はで感作によるものとされている(CICAD 2003; NIHS 2007)。

エ 反復ばく露毒性 (生殖毒性、遺伝毒性、発がん性、神経毒性は別途記載)

- ・チオ尿素を甲状腺機能の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、蕁麻疹 1 人、リンパ節腫脹 1 人、浮腫 1 人、その他 20 人であった (MAK 1990) (環境省 2015)。
- ・チオ尿素による甲状腺機能亢進症の治療を受けていた約 300 人の患者のうち、35 人に中毒を示唆する症状がみられ、このうち、6 人は明らかにチオ尿素によるものと考えられた 6 人のうちの 1 人は 15~25 mg/日の投与を 22 ヶ月継続していた患者で、蕁麻疹を発症したが、投与を止めると 24 時間以内に消失した。2 人は 210 mg/日、1,000 mg/日の投与を開始した患者であり、強い吐き気や嘔吐が現れ、減量すると治まるが、治療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/日の投

650 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
651 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（環境
652 省 2015）。

653 ・ロシアの工場で機械の保守管理や包装などの作業中にチオ尿素にばく露された労働者に
654 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
655 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
656 顆粒球減少であった。血球数に変動が見られ始めたのはばく露から5～6ヶ月後であり、
657 チオ尿素を5～15年間取り扱っていた労働者で症状の発生率が最も高かった（環境省
658 2015）（MAK 1990）。

659 ・ロシアにおけるチオ尿素生産工場作業員の調査で、甲状腺機能低下の徴候が認められた。
660 調査の対象は、ばく露した作業員45人と非ばく露コントロール20人である。チオ尿素
661 の大気濃度は0.6～12 mg/m³と報告されている。作業員のばく露期間は9.5 ± 1.1年で、
662 73%は最低5年間のばく露、54.5%は40歳以上であった。ばく露した作業員の甲状腺ホ
663 ルモンT4及びT3の濃度は、コントロールより有意に低かった（T4：78.0 ± 5.2 対 109.4
664 ± 2.0 nmol/L、P < 0.05、T3：1.2 ± 0.1 対 3.8 ± 0.1 nmol/L、P < 0.001）。ばく露作業員45人
665 中17人に、甲状腺過形成が認められ、T4及びT3濃度はそれぞれ80.6 ± 1.8及び0.9 ± 0.1
666 nmol/Lであった。免疫グロブリンA及びMの値のわずかな上昇（A：コントロール1.03
667 mg/mL に対し1.2 mg/mL、M：コントロール0.91 mg/mL に対し1.4 mg/mL）が認められ
668 た。体重70 kgの作業員が1時間に1m³を1日に8時間吸入し、完全に取り込まれたと
669 仮定すると、この空気中濃度は0.07～1.4 mg/kg 体重/日に相当する。この濃度ではつき
670 りした影響がみられたことから、耐容摂取量は0.07 mg/kg 体重/日をはるかに下回ること
671 になる（CICAD 2003; NIHS 2007）。

672 ・チオ尿素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
673 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
674 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
675 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、
676 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
677 定したチオ尿素濃度は5 µg/m³、レゾルシノール濃度は20 µg/m³ 未満であったが、数ヶ
678 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
679 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
680 辺地域よりも高く、チオ尿素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
681 労働者にみられた甲状腺機能低下についてはばく露との関連が示唆された（環境省
682 2015）。

683

684 オ 生殖毒性

685 ・調査した範囲内では、報告はない。

686

687 カ 遺伝毒性

688 ・調査した範囲内では、報告はない。

689

690 生殖細胞変異原性

691 ・調査した範囲内では、報告はない。

692

693 キ 発がん性

694 ・調査した範囲内では、報告はない。

695

696 発がんの定量的リスク評価

697 ・ (IRIS) (WHO/AQG-E 2000) (WHO/AQG-E 2005) (Cal EPA 2011)に、ユニットリスクに関する情報なし。(2021/09/7 検索)

699

700 発がん性分類

701 IARC：グループ 3 (IARC 2001)

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

713

714 日本産業衛生学会：2B (提案年：1995) (産衛 2020)

715 EU CLP：2 (ECHA 2021)

716 NTP 14th：R (設定年：1983) (NTP 2016)

717 ACGIH：情報なし (ACGIH 2021)

718

719 DFG：3B (設定年：1988) (MAK 2019)

720 根拠：動物において、高用量のチオ尿素は甲状腺がんを引き起こす。この作用は、チオ尿素により甲状腺の機能が抑制され、その代償としてサイロトロピン (甲状腺刺激ホルモン)により持続的に刺激されることによる結果である。甲状腺の肥大を経て、腺腫の形成、最終的に悪性変性が誘導される。このようにチオ尿素は、甲状腺に対する作用に関して、標的臓器が長期に刺激された時にのみ、がんのリスクが存在する典型的な間接的発がん物質と考えられる。この作用において、許容濃度は、そのような作用が予期されない濃度以下に設定される。しかし、甲状腺以外の器官に腫瘍が観察された数多くの古い動物試験がある。腫瘍の局在は単一ではなく、試験は現在の要求項目に合致していない。さらに、哺乳類細胞を用いた *in vitro* の研究は、チオ尿素の遺伝毒性を弱いながらも明らかにした。これらの知

730 見の関連性は現時点では判断出来ない。さらなる研究で、これらの影響の理由を
731 明らかしなければならない。したがって、チオ尿素は、MAK Values リストの
732 Section III B に分類される (MAK 1990)。

733

734 ク 神経毒性

735 ・調査した範囲内では、報告はない。

736

737 (3) 許容濃度の設定

738 ACGIH TLV-TWA : 設定なし (ACGIH 2021)

739 日本産業衛生学会 : 設定なし (産衛 2020)

740 DFG MAK : 設定なし (MAK 2019)

741

742 Sh、SP (設定年 : 1997) (MAK 2019)

743 根拠 : ジアゾコピー用紙の接触等を介してチオ尿素にばく露した人数と比較し、チオ尿素の
744 接触及び光接触アレルギーが報告された人数は少ない。ジアゾコピー用紙の接触等に
745 よってチオ尿素にばく露された人数と比較し、チオ尿素による皮膚アレルギー及び光
746 アレルギー皮膚炎の症例数は少ないが、病態は、光によって持続し、重篤であること
747 から、チオ尿素は、「Sh」と「SP」(皮膚アレルギー及び光アレルギー皮膚炎の危険
748 性がある物質)に指定されてきた。チオ尿素が気道感作性を惹起するとする証拠はな
749 い (MAK 2000)。

750

751 NIOSH REL : 設定なし (NIOSH 2020)

752 OSHA : 設定なし (NIOSH 2020)

753 UK : 設定なし (UK/HSE 2020)

754 AIHA : 設定なし (AIHA 2021)

引用文献

- (ACGIH 2021) American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) : TLVs[®] and BELs[®] with 9th Edition Documentation. (CD-ROM 2021)
- (AIHA 2013) American Industrial Hygiene Association (AIHA), Toxicology Excellence for Risk Assessment (TERA) : Occupational Alliance for Risk Science (ARS) Workplace Environmental Exposure Levels (WEELs[®]), OARS WEEL Table (2021) (https://www.tera.org/OARS/PDF_documents/OARS_WEEL_Table.pdf)
- (CalEPA 2011) California EPA: “Hot Spots Unit Risk and Cancer Potency Values” http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/AppendixA.pdf
- (CAS 2021) Chemical Abstracts Service (CAS), a division of the American Chemical Society. Common Chemistry; CAS Registry Number[®] 62-56-6、Thiourea (https://commonchemistry.cas.org/detail?cas_rn=62-56-6&search=62-56-6)
- (CICAD 2003) Concise International Chemical Assessment Document, 49, Thiourea (2003) IPCS UNEP//ILO//WHO, Concise International Chemical Assessment Document No.49 Thiourea (2003)
- (CICAD 2003; NIHS 2007) Concise International Chemical Assessment Document 9, Thiourea (2003) ; 国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部 (2007) (IPCS の許可を得て翻訳)
- (ECHA 2021) The European Chemicals Agency (ECHA): Harmonised classification - Annex VI of Regulation (EC) No 1272/2008 (CLP Regulation) CL Inventory (<https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/discli/details/33620>)
- (HSDB 2015) Hazardous Substances Data Bank No. 1401 Thiourea (Complete update on 2015-10-19)
- (IARC 2001) Agents Classified by the IARC Monographs. Thiourea. vol 79 (2001) (<http://www.inchem.org/documents/iarc/vol79/79-19.html>)
- (ICSC 2001) International Chemical Safety Cards (ICSC) 国際化学物質安全性カード チオ尿素, ICSC 番号:0680 (2001). (https://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.display?p_lang=ja&p_card_id=0680&p_version=2)
- (IRIS) U.S. Environmental Protection Agency. Integrated Risk Information System (IRIS). A-Z List of Substances (http://cfpub.epa.gov/ncea/iris/index.cfm?fuseaction=iris.showSubstanceList&list_type=alpha&view=all)
- (MAK 1990) Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG): Thiourea [MAK Value Documentation, 1990]
- (MAK 2000) Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG): Thiourea [MAK Value Documentation, 2000] (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.mb6256e0014/pdf>)
- (MAK 2019) Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG): List of MAK and BAT Values 2019 (<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/9783527826889>)
- (NIOSH 2020) The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) : NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards rlast reviewed: Feb 18, 2020. (<https://www.cdc.gov/niosh/npg/>)
- (NITE 2005) 独立行政法人 製品評価技術基盤機構: 有害性評価書 Ver.1.0 No 49 チオ尿素 (2005)
- (NITE CHRIP 2021) National Institute of Technology and Evaluation Chemical Risk Information Platform (NITE CHRIP) : 製品評価技術基盤機構 化学物質総合情報提供システム CHRIP-ID : C004-721-99A チオ尿素
- (NTP 2016) National Toxicology Program (NTP) : 14th Report on Carcinogens (2016) Roc Profile : Thiourea (<https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/content/profiles/thiourea.pdf>)
- (UK/HSE 2020) U.K. Health and Safety Executive : EH40/2005 Workplace exposure limits (Containing the list of workplace exposure limits for use with the Control of Substances Hazardous to Health Regulations (as amended)) (2020)
- (WHO/AQG-E 2000) WHO: Air Quality Guidelines for Europe, Second Edition (2000)

- (WHO/AQG-G 2005) WHO: Air Quality Guidelines–global update (2005)
- (化工日 2021) 化学工業日報社：17221 の化学商品 (2021)
- (経産省 2021) 経済産業省：優先評価化学物質の製造・輸入数量 (2019 年度実績)(2021)
- (環境省 2004) 環境省環境リスク評価室：化学物質の健康影響に関する暫定的有害性評価シート (第 3 巻)[21] チオウレア (2004)
- (環境省 2015) 環境省環境リスク評価室：化学物質の環境リスク評価書 (第 13 巻)[9] チオ尿素 (2015)
- (産衛 2020) 日本産業衛生学会 (JSOH)：許容濃度の勧告 (2020 年度)、産業衛生学雑誌 62 巻 5 号 198-230 (2020)
(<https://www.sanei.or.jp/images/contents/309/kyoyou.pdf>)

755

別添 4 標準測定分析法

物質名：チオ尿素

| | | |
|---|--|--|
| 化学式：CH ₄ N ₂ S | 分子量：76.12 | CASNo：62-56-6 |
| 許容濃度等： 日本産業衛生学会 設定なし OSHA 設定なし NIOSH 設定なし ACGIH TLV-TWA 設定なし | 物性等 比重：1.4 沸点：データなし 融点：182℃ 蒸気圧：1.41×10 ⁻⁷ mmHg (25℃) [換算値 1.88×10 ⁻⁵ Pa (25℃)] 形状：白色の結晶または粉末 | |
| 別名 チオカルバミド | | |
| サンプリング | | 分析 |
| サンプラー：ガラス繊維ろ紙(QR-100) (楕アドバンテック (遮光してサンプリング)) サンプリング流量：2.0 L/min サンプリング時間：4時間 (480 L) 保存性：添加量0.478 µg～478 µg時、冷蔵(4℃) で5日間保存可能 ブランク：検出せず | | 分析方法：高速液体クロマトグラフ(HPLC)分析法 脱着方法：アセトニトリル4.25 mL振とう脱着 (15分間) その後、超純水0.75 mL添加 (5 mL定容) |
| 精度 | | 測定機器：UltiMate-3000 (DIONEX製) |
| 脱着率： | 0.478 µg (0.001 mg/m ³) 95.3% 478 µg (1.0 mg/m ³) 102.1% (2.0L/min 4時間通気) | カラム：YMC-Triart C-18 (5 µm 4.6×150 mm) |
| 添加回収率： | 0.239 µg (0.0005 mg/m ³) 86.1% 0.478 µg (0.001 mg/m ³) 95.3% 2.39 µg (0.005 mg/m ³) 101.0% 478 µg (1.0 mg/m ³) 102.1% (2.0L/min 4時間通気) | カラム温度：40℃ 移動相：アセトニトリル：水=(85：15) 流速：0.3 mL/min 検出器：UV240 nm 注入量：5 µL |
| 検出下限 (3SD) | 1/500E濃度まで測定可能 0.0029 µg/mL 0.0003 mg/m ³ (採気量：480L) 0.0072 mg/m ³ (採気量：20L) | 検量線：0.0056～95.6 µg/mL 上記範囲で直線性が得られている。 |
| 定量下限 (10SD) | 1/500E濃度まで測定可能 0.096 µg/mL 0.001 mg/m ³ (採気量：480L) 0.024 mg/m ³ (採気量：20L) | 定量法：絶対検量線法 リテンションタイム：5.017分 |
| 適用：個人ばく露濃度測定、作業環境測定 | | |
| 妨害：確認されていない | | |
| 参考文献： | | |
| 1) 国際化学物質簡潔評価文書 No.49チオ尿素 (2003) p.4 国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部 2007発行 | | |
| 2) 職場のあんぜんサイト：製品安全データシート P.1-8 (改定2006年10月23日) | | |
| 3) IARC MONOGRAPHS ON THE EVALUATION OF CARCINOGENIC RISK TO HUMANS：Volume 79 (2001) | | |
| 4) Occupational Safety & Health Administration：OSHA IMS Code Number PV2059 | | |

作成日；平成30年2月14日