



府食第 128号  
平成23年2月10日

厚生労働大臣  
細川 律夫 殿

食品安全委員会  
委員長 小泉 直



食品健康影響評価の結果の通知について

平成22年5月26日付け厚生労働省発食安0526第3号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたヨウ化メチルに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

ヨウ化メチルの一日摂取許容量を0.005 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

ヨウ化メチル

(第2版)

2011年2月

食品安全委員会

## 目 次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	4
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	4
○ 要 約.....	7
I. 評価対象農薬の概要.....	8
1. 用途.....	8
2. 有効成分の一般名.....	8
3. 化学名.....	8
4. 分子式.....	8
5. 分子量.....	8
6. 構造式.....	8
7. 開発の経緯.....	8
II. 安全性に係る試験の概要.....	9
1. 動物体内運命試験.....	9
(1) 雄ラットを用いた動物体内運命試験.....	9
(2) 雌ラットを用いた動物体内運命試験.....	13
2. 植物体内運命試験.....	17
(1) トマト.....	17
(2) いちご.....	18
(3) だいこん [2009年、GLP] .....	21
3. 土壌中運命試験.....	22
(1) 好氣的土壌中運命試験.....	22
(2) 土壌吸着試験.....	22
4. 水中運命試験.....	22
(1) 加水分解試験.....	22
(2) 水中光分解試験（緩衝液）.....	23
(3) 水中光分解試験（自然水）.....	23
(4) 嫌氣的水中運命試験.....	23
5. 土壌残留試験.....	24
6. 作物残留試験.....	24
7. 一般薬理試験.....	25
8. 急性毒性試験.....	25
(1) 急性毒性試験.....	25
(2) 急性神経毒性試験（ラット）.....	26

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	27
10. 亜急性毒性試験	27
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	27
(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)	28
(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	29
(4) 21日間亜急性経皮毒性試験(ラット)	29
(5) 90日間亜急性吸入毒性試験(ラット)	30
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	31
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	31
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	31
(3) 18か月間発がん性試験(マウス)	32
12. 生殖発生毒性試験	34
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	34
(2) 発生毒性試験(ラット)	34
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	34
13. 遺伝毒性試験	35
14. その他の試験	35
(1) ウサギにおける段階的反復全身吸入暴露による発生毒性試験	35
(2) ヨウ化メチルのウサギ胎児の胎児毒性に関するベースライン/吸入暴露併合試験	36
(3) ヨウ化メチルのウサギにおける胎児毒性に関する作用機序試験	37
(4) ヨウ化メチルの脱ヨウ化酵素に対する影響試験	38
(5) ラットを用いた2日間吸入暴露における毒性発現メカニズム試験	39
(6) ヨウ化メチルのウサギの肺機能に及ぼす影響試験	39
III. 食品健康影響評価	41
・別紙1: 代謝物/分解物略称	44
・別紙2: 検査値等略称	45
・別紙3: 作物残留試験成績	47
・参照	48

## <審議の経緯>

### －第1版関係－

- |       |     |     |  |
|-------|-----|-----|--|
| 2004年 | 11月 | 2日  | 初回農薬登録（非食用：木材くん蒸用途）  |
| 2006年 | 5月  | 17日 | 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（新規：トマト、メロン及びくり）                   |
| 2006年 | 5月  | 23日 | 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0523003号）、関係書類の接受（参照1～44） |
| 2006年 | 5月  | 25日 | 第144回食品安全委員会（要請事項説明）   |
| 2006年 | 12月 | 6日  | 第7回農薬専門調査会総合評価第一部会   |
| 2007年 | 8月  | 14日 | 追加資料受理（参照45）   |
| 2007年 | 10月 | 3日  | 第16回農薬専門調査会総合評価第一部会  |
| 2008年 | 2月  | 6日  | 第19回農薬専門調査会総合評価第一部会  |
| 2008年 | 8月  | 19日 | 第42回農薬専門調査会幹事会   |
| 2008年 | 10月 | 30日 | 第260回食品安全委員会（報告）   |
| 2008年 | 10月 | 30日 | から11月28日まで 国民からの御意見・情報の募集  |
| 2008年 | 12月 | 3日  | 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告   |
| 2008年 | 12月 | 4日  | 第265回食品安全委員会（報告）<br>（同日付け厚生労働大臣へ通知）                                |
| 2009年 | 9月  | 28日 | 残留農薬基準告示（参照46）   |
| 2009年 | 9月  | 28日 | 初回農薬登録   |

### －第2版関係－

- |       |    |     |   |
|-------|----|-----|---|
| 2010年 | 4月 | 28日 | 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（適用拡大：しょうが、葉しょうが及びみょうが）           |
| 2010年 | 5月 | 26日 | 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安0526第3号）、関係書類の接受（参照47～50） |
| 2010年 | 6月 | 3日  | 第334回食品安全委員会（要請事項説明）  |
| 2011年 | 2月 | 1日  | 第70回農薬専門調査会幹事会  |
| 2011年 | 2月 | 8日  | 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告  |
| 2011年 | 2月 | 10日 | 第366回食品安全委員会（報告）<br>（同日付け厚生労働大臣へ通知）                               |

<食品安全委員会委員名簿>

(2006年6月30日まで)

寺田雅昭 (委員長)  
寺尾允男 (委員長代理)  
小泉直子  
坂本元子  
中村靖彦  
本間清一  
見上 彪

(2006年12月20日まで)

寺田雅昭 (委員長)  
見上 彪 (委員長代理)  
小泉直子  
長尾 拓  
野村一正  
畑江敬子  
本間清一

(2009年6月30日まで)

見上 彪 (委員長)  
小泉直子 (委員長代理\*)  
長尾 拓  
野村一正  
畑江敬子  
廣瀬雅雄\*\*  
本間清一

\* : 2007年2月1日から

\*\* : 2007年4月1日から

(2011年1月6日まで)

小泉直子 (委員長)  
見上 彪 (委員長代理\*)  
長尾 拓  
野村一正  
畑江敬子  
廣瀬雅雄  
村田容常

\* : 2009年7月9日から

(2011年1月7日から)

小泉直子 (委員長)  
熊谷 進 (委員長代理\*)  
長尾 拓  
野村一正  
畑江敬子  
廣瀬雅雄  
村田容常

\* : 2011年1月13日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2007年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)  
廣瀬雅雄 (座長代理)  
赤池昭紀  
石井康雄  
泉 啓介  
上路雅子  
臼井健二  
江馬 眞  
大澤貫寿  
太田敏博  
大谷 浩  
小澤正吾  
小林裕子

三枝順三  
佐々木有  
高木篤也  
玉井郁巳  
田村廣人  
津田修治  
津田洋幸  
出川雅邦  
長尾哲二  
中澤憲一  
納屋聖人  
成瀬一郎  
布柴達男

根岸友恵  
林 眞  
平塚 明  
藤本成明  
細川正清  
松本清司  
柳井徳磨  
山崎浩史  
山手丈至  
與語靖洋  
吉田 緑  
若栗 忍

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)	三枝順三	西川秋佳**
林 真 (座長代理*)	佐々木有	布柴達男
赤池昭紀	代田真理子****	根岸友恵
石井康雄	高木篤也	平塚 明
泉 啓介	玉井郁巳	藤本成明
上路雅子	田村廣人	細川正清
臼井健二	津田修治	松本清司
江馬 真	津田洋幸	柳井徳磨
大澤貫寿	出川雅邦	山崎浩史
太田敏博	長尾哲二	山手丈至
大谷 浩	中澤憲一	與語靖洋
小澤正吾	納屋聖人	吉田 緑
小林裕子	成瀬一郎***	若栗 忍

\* : 2007年4月11日から

\*\* : 2007年4月25日から

\*\*\* : 2007年6月30日まで

\*\*\*\* : 2007年7月1日から

(2010年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)	佐々木有	根本信雄
林 真 (座長代理)	代田真理子	平塚 明
相磯成敏	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清
石井康雄	田村廣人	堀本政夫
泉 啓介	津田修治	松本清司
今井田克己	津田洋幸	本間正充
上路雅子	長尾哲二	柳井徳磨
臼井健二	中澤憲一	山崎浩史
太田敏博	永田 清	山手丈至
大谷 浩	納屋聖人	與語靖洋
小澤正吾	西川秋佳	吉田 緑
川合是彰	布柴達男	若栗 忍
小林裕子	根岸友恵	

(2010年4月1日から)

納屋聖人 (座長)

林 真 (座長代理)

相磯成敏

赤池昭紀

石井康雄

泉 啓介

上路雅子

臼井健二

太田敏博

小澤正吾

川合是彰

川口博明

小林裕子

三枝順三

佐々木有

代田眞理子

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

長尾哲二

永田 清

長野嘉介

西川秋佳

布柴達男

根岸友恵

根本信雄

八田稔久

平塚 明

福井義浩

藤本成明

細川正清

堀本政夫

本間正充

松本清司

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

義澤克彦

吉田 緑

若栗 忍



## 要 約

殺虫剤（くん蒸剤）である「ヨウ化メチル」（CAS No.74-88-4）について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命（ラット）、植物体内運命（トマト、いちご及びだいこん）、作物残留、急性毒性（ラット、マウス及びウサギ）、亜急性毒性（ラット、マウス及びイヌ）、慢性毒性（イヌ）、慢性毒性/発がん性併合（ラット）、発がん性（マウス）、2世代繁殖（ラット）、発生毒性（ラット及びウサギ）、遺伝毒性等の試験成績である。

各種試験結果から、ヨウ化メチル投与による影響は主に甲状腺（ろ胞性細胞過形成等）に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、ラット及びマウスで甲状腺ろ胞細胞腺腫の増加が認められたが、発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

経口投与により実施された各動物種の毒性試験の無毒性量又は最小毒性量から一日許容摂取量（ADI）を試算した結果、ラットを用いた90日間亜急性毒性試験で得られた無毒性量の5 mg/kg 体重/日を安全係数1,000で除した0.005 mg/kg 体重/日が最小値であったので、これを根拠としてADIを設定した。

## I. 評価対象農薬の概要

### 1. 用途

殺虫剤（くん蒸剤）

### 2. 有効成分の一般名

和名：ヨウ化メチル

英名：methyl iodide（ISO名）

### 3. 化学名

#### IUPAC

和名：ヨウ化メチル

英名：methyl iodide

#### CAS (No.74-88-4)

和名：ヨードメタン

英名：iodomethane

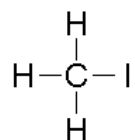
### 4. 分子式

CH<sub>3</sub>I

### 5. 分子量

141.95

### 6. 構造式



### 7. 開発の経緯

ヨウ化メチルは、アリスタライフサイエンス株式会社により開発された殺虫剤（くん蒸剤）である。

ヨウ化メチルを含む脂肪族ハロゲン化物系農薬（クロルピクリン、臭化メチル、1,3-ジクロロプロペン等）は土壌くん蒸剤として、土壌消毒及び殺線虫剤としての作用を有する。これら化合物の分子内のハロゲン原子の存在により、分子は求核置換反応を受けやすく、害虫、線虫又は病原菌細胞の構成成分である塩基性求核中心との化学反応により、防除対象生物のピルビン酸脱水素酵素やコハク酸脱水素酵素等の必須酵素を阻害する。それにより防除対象生物（対象害虫、線虫、病原菌、雑草種子等）を不活化すると考えられている。

今回、農薬取締法に基づく適用拡大申請（しょうが、葉しょうが及びみょうが）がなされている。

## II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験（II.1~4）はヨウ化メチルのメチル基の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したものの（ $^{14}\text{C}$ -ヨウ化メチル）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合はヨウ化メチルに換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙1及び2に示されている。

### 1. 動物体内運命試験

#### (1) 雄ラットを用いた動物体内運命試験

##### ① 吸収

##### a. 血中濃度推移

SD ラット（一群雄4匹）に、 $^{14}\text{C}$ -ヨウ化メチルを 1.5 mg/kg 体重（以下[1. (1)]において「低用量」という。）若しくは 24 mg/kg 体重（以下[1. (1)]において「高用量」という。）で単回経口投与、又は 25 ppm（以下[1. (1)]において「低濃度」という。）若しくは 233 ppm（以下[1. (1)]において「高濃度」という。）で単回 5.5 時間単回で全身吸入暴露し、血中濃度推移について検討された。

薬物動態学的パラメータは表1に示されている。

経口投与では、血漿中濃度は投与4時間後に最高濃度（ $C_{\max}$ ）に達した後、二相性の減少を示した。全身吸入暴露では、血漿中（ヨウ化メチル相当物）濃度として暴露後2時間以内はほぼ一定で、その後、二相性の減少を示した。血漿中におけるヨウ化メチル相当物の濃度はいずれの投与方法でも投与量に比例し、ほぼ同等の傾向であると考えられた。試験初期（4~12時間）及び試験終了期（24~168時間）における消失半減期（ $T_{1/2}$ ）を算出したところ、血中濃度推移は投与方法の違いによる顕著な差はなく、投与量による差もほとんど見られなかった。（参照2）

表1 薬物動態学的パラメータ

投与方法・投与量		経口投与		全身吸入暴露	
		1.5 mg/kg 体重	24 mg/kg 体重	25 ppm	233 ppm
$T_{\max}$ (時間)		4	4	2	2
$C_{\max}$ ( $\mu\text{g/g}$ )		1.03	16.1	8.54	61.9
$\text{AUC}_{0-168}$ ( $\mu\text{g} \cdot \text{hr/g}$ )		55.4	911	559	4,010
$T_{1/2}$ (時間)	$\alpha$ 相 (4~12 時間)	6.0	6.8	5.1	7.2
	$\beta$ 相 (24~168 時間)	121	120	136	116

##### b. 吸収率

排泄試験①[1. (1)④a]における尿、呼気、ケージ洗浄液、組織及びカーカス<sup>1</sup>中

<sup>1</sup> 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ）。

放射能の合計から算出された吸収率は、経口投与で62.3～79.3%、吸入暴露で52.5～54.2%であった。

また、排泄試験②[1. (1)④b]における尿、呼気、ケージ洗浄液、組織及びカーカス中放射能の合計から算出された吸収率は、経口投与で103～122%、吸入暴露で90.7～103%であった。

## ② 体内分布

SD ラット（一群雄 4 匹）に <sup>14</sup>C-ヨウ化メチルを低用量若しくは高用量で単回経口投与、又は低濃度若しくは高濃度で 5.5 時間単回で全身吸入暴露し、体内分布試験が実施された。

主要組織の残留放射能濃度は表 2 に示されている。

ヨウ化メチル相当物は経口投与 1 時間後又は全身吸入暴露後、速やかにラット組織内に広く分布した。全ての組織における濃度は経口投与又は全身吸入暴露 6 時間後から 168 時間後までに減少した。ヨウ化メチル相当物の体内分布は経口投与および全身吸入暴露の経路間に差はなく同等のパターンを示した。（参照 2）

表 2 主要組織の残留放射能濃度 (µg/g)

投与方法	投与量	T <sub>max</sub> 付近 (6 時間後) <sup>1)</sup>	最終試料採取時間 <sup>2)</sup>
経口投与	1.5 mg/kg 体重	胃腸管 (3.42)、肝臓 (2.70)、腎臓 (2.40)、脾臓 (1.40)、甲状腺 (1.14)、肺 (1.05)、鼻腔 (1.02)、胃腸管内容物 (0.81)、脳 (0.68)、脂肪 (0.15)	腎臓 (0.41)、肝臓 (0.38)、甲状腺 (0.37)、鼻腔 (0.34)、脾臓 (0.32)、肺 (0.26)、胃腸管 (0.21)、脳 (0.15)、脂肪 (0.10)、胃腸管内容物 (0.03)
	24 mg/kg 体重	肝臓 (54.6)、腎臓 (36.8)、胃腸管 (36.2)、脾臓 (24.7)、甲状腺 (19.7)、肺 (18.0)、鼻腔 (16.0)、胃腸管内容物 (16.0)、脳 (10.3)、脂肪 (2.52)	甲状腺 (18.7)、腎臓 (7.34)、肝臓 (7.27)、鼻腔 (5.85)、脾臓 (5.50)、肺 (4.28)、胃腸管 (3.76)、脳 (2.62)、脂肪 (1.26)、胃腸管内容物 (0.49)
全身吸入暴露	25 ppm	甲状腺 (34.9)、肺 (21.5)、腎臓 (19.7)、肝臓 (16.8)、鼻腔 (14.3)、脾臓 (12.6)、脳 (12.6)、胃腸管 (11.8)、胃腸管内容物 (3.38)、脂肪 (1.49)	腎臓 (3.70)、肝臓 (3.15)、鼻腔 (3.01)、甲状腺 (2.57)、脾臓 (2.49)、肺 (2.40)、胃腸管 (1.79)、脳 (1.30)、脂肪 (0.52)、胃腸管内容物 (0.19)
	233 ppm	肝臓 (153)、甲状腺 (136)、腎臓 (134)、胃腸管 (113)、脳 (93.5)、肺 (85.9)、鼻腔 (72.4)、脾臓 (66.7)、胃腸管内容物 (15.3)、脂肪 (10.5)	腎臓 (24.1)、肝臓 (23.9)、甲状腺 (21.7)、鼻腔 (18.6)、肺 (16.5)、脾臓 (16.3)、胃腸管 (10.6)、脳 (9.12)、脂肪 (4.29)、胃腸管内容物 (1.15)

<sup>1)</sup> : 実際の T<sub>max</sub> は経口投与では 4 時間、全身吸入暴露では 2 時間であったが、本試験では T<sub>max</sub> 付近での分析が行われていないため、6 時間での結果を示した。

<sup>2)</sup> : 投与 168 時間後。

### ③ 代謝物同定・定量

SD ラット（一群雄 4 匹）に  $^{14}\text{C}$ -ヨウ化メチルを低用量若しくは高用量で単回経口投与、又は低濃度又は高濃度で 5.5 時間単回で全身吸入暴露し、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿中代謝物の分析結果は表 3 に示されている。

各尿試料の HPLC-ラジオクロマトグラムから 2 つの主なピークが認められ、さらに LC-MS/MS 分析を行うことにより代謝物 B 及び H であることが確認された。その他定量に至らなかった代謝物として C 及び I が確認された。

主要代謝経路は、グルタチオン抱合又はその関連化合物とのメチル化反応であると考えられた。B はさらに C へ代謝され、最終的に I へと代謝されると考えられた。

(参照 2)

表 3 単回経口投与及び全身吸入暴露による尿中の代謝物 (%TAR)

投与方法	投与量	採集時間	試料中の放射能量	代謝物
経口投与	1.5 mg/kg 体重	6~12	12.7	B (8.5)、H (4.2)
	24 mg/kg 体重	6~12	16.3	B (8.3)、H (8.0)
		12~24	7.2	H (4.6)、B (2.6)、I (+)、C (+)
全身吸入暴露	25 ppm	0~6	11.2	H (5.8)、B (5.4)、I (+)
		6~12	11.6	H (6.4)、B (5.2)、I (+)
		12~24	6.4	H (3.4)、B (2.9)、I (+)
	233 ppm	0~6	4.9	B (2.9)、H (2.1)
		6~12	12.1	H (7.5)、B (4.6)
		12~24	7.3	H (4.7)、B (2.7)、I (+)、C (+)

+ : 有

### ④ 排泄

#### a. 排泄①

SD ラット（一群雄 4 匹）に  $^{14}\text{C}$ -ヨウ化メチルを低用量若しくは高用量で単回経口投与、又は低濃度若しくは高濃度で 5.5 時間単回で全身吸入暴露し、排泄試験が実施された。

尿及び糞中における排泄半減期は表 4、投与後 168 時間の尿、糞及び組織等の回収率及び総回収率は表 5 に示されている。

放射能の排泄速度は投与量や暴露経路にかかわらず同等で、尿中の排泄半減期は 18~22 時間、糞中の排泄半減期は 30~38 時間であった。また、投与（暴露）後 168 時間までは、尿中及び糞中にそれぞれ 29~35 及び 1.4~2.7%TAR 排泄された。

経口投与における投与後 168 時間の総回収率は、低用量で 65.2~101%TAR（平均 82.6%TAR）、高用量で 59.2~74.5%TAR（平均 65.4%TAR）であった。また、

全身吸入暴露では、低濃度で 42.2~68.1%TAR（平均 56.3%TAR）、高濃度で 44.1~67.1%TAR（平均 54.4%TAR）であった。経口投与の低用量の 1 例に炭酸ガスが 50%TAR 以上捕集されたこと及び今回の試験では回収率が低下したと推定されたことから、補足試験により確認した。（参照 2）

表 4 尿及び糞中における排泄半減期（時間）

排泄経路	経口投与		全身吸入暴露	
	1.5 mg/kg 体重	24 mg/kg 体重	25 ppm	233 ppm
尿	22.3	21.4	17.8	19.5
糞	29.7	30.9	36.1	38.0

表 5 投与後 168 時間の尿、糞及び組織等の回収率及び総回収率（%TAR）

経路	投与量	組織	胃腸管及び内容物	血液	揮発性有機物	炭酸ガス	尿※	糞	カーカス	総回収率
経口投与	1.5 mg/kg 体重	1.7	0.65	0.24	0.13	35.0	29.1	2.7	13.1	82.6
	24 mg/kg 体重	1.7	0.69	0.32	0.22	12.8	35.3	2.5	11.9	65.4
全身吸入暴露	25 ppm	1.6	0.60	0.35	0.12	3.0	34.7	1.6	14.4	56.3
	233 ppm	1.7	0.52	0.28	0.14	2.8	33.8	1.4	13.9	54.4

※：ケージ洗浄液を含む。

## b. 排泄②

SD ラット（一群雄 3 匹）に  $^{14}\text{C}$ -ヨウ化メチルを 1.0 若しくは 35 mg/kg 体重で単回経口投与し、又は 21 若しくは 209 ppm で単回全身吸入暴露し、排泄試験が実施された。

呼気中への排泄量及びその半減期が表 6、本試験における尿、糞等の回収率及び総回収率が表 7 に示されている。

本試験では、Carbo-Sorb E を用いたトラップにより捕集率が改善され、 $\text{CO}_2$  を経由する排泄が正確に評価された。 $\text{CO}_2$  はヨウ化メチルの主要排泄経路であると考えられた。また、ヨウ化メチルは両投与経路とも 12 時間以内にほとんど排泄された。

本試験で得られた投与後 48 時間の経口投与における総回収率は、1.0 mg/kg 体重投与群で 78.8~131%TAR（平均 105%TAR）、35 mg/kg 体重投与群で 81.0~160%TAR（平均 124%TAR）であった。また、全身吸入暴露では、21 ppm 投与群で 93.0~121%TAR（平均 105%TAR）、209 ppm 投与群で 77.6~112%TAR（平均 91.4%TAR）であった。本試験における尿中及び糞中への排泄は排泄① [(1)④a] 中に採集したデータとほぼ同様であることから、今回得られた  $\text{CO}_2$  を経由する排泄により排泄①で正確に評価できなかった低回収率の要因が明らかに

された。全ての投与群において炭酸ガスが主要排泄経路であった。（参照 2）

表 6 呼気中への排泄量 (%TAR) 及びその半減期 (時間)

	経口投与		全身吸入暴露	
	1.0 mg/kg 体重	35 mg/kg 体重	21 ppm	209 ppm
合計排泄量	51.7	60.8	47.0	39.4
半減期	5.8	5.7	6.1	6.8

表 7 尿、糞等の回収率及び総回収率 (%TAR)

投与方法	投与量	炭酸ガス	尿 <sup>※</sup>	糞	カーカス	総回収率
経口投与	1.0 mg/kg 体重	51.7	30.6	1.7	20.9	105
	35 mg/kg 体重	60.8	34.0	1.7	26.9	124
全身吸入 暴露	21 ppm	47.0	29.8	1.3	26.7	105
	209 ppm	39.4	27.5	0.74	23.8	91.4

※：ケージ洗浄液を含む。

## (2) 雌ラットを用いた動物体内運命試験

### ① 吸収

#### a. 血中濃度推移

SD ラット（一群雌 4 匹）に、<sup>14</sup>C-ヨウ化メチルを 1.7 mg/kg 体重（以下[1. (2)]において「低用量」という。）若しくは 21 mg/kg 体重（以下[1. (2)]において「高用量」という。）で単回経口投与し、又は 24 ppm（以下[1. (2)]において「低濃度」という。）若しくは 250 ppm（以下[1. (2)]において「高濃度」という。）で 5.5～6.0 時間単回で全身吸入暴露し、血中濃度推移について検討された。

薬物動態学的パラメータは表 8 に示されている。

血漿中のヨウ化メチル相当物の濃度は、経口投与ではともに投与後 4～6 時間で増加後、二相性の減少を示した。全身吸入暴露では最初の 2 時間は比較的一定のまま、その後減少した。また、血漿中のヨウ化メチル相当物の濃度は、投与量に比例する傾向が認められた。血漿中の初期段階の  $T_{1/2}$  は 4.3～16.2 及び 2.3～5.7 時間、また終了段階の  $T_{1/2}$  は 43～56 及び 199～261 時間で、血球成分中の  $T_{1/2}$  が血漿中の  $T_{1/2}$  よりも長時間であった。（参照 3）

表 8 薬物動態学的パラメータ

投与方法・投与量		経口投与		全身吸入暴露	
		1.7 mg/kg 体重	21 mg/kg 体重	24 ppm	250 ppm
T <sub>max</sub> (時間)		4	6	0	2
C <sub>max</sub> (μg/g)		1.99	23.2	11.9	76.1
AUC <sub>0-168</sub> (μg・hr/g)		77.8	1,003	431	3,270
T <sub>1/2</sub> (時間)	α相 (4~12 時間)	5.7	16.2	4.3	9.3
	β相 (24~168 時間)	54	43	56	51

## b. 吸収率

排泄試験[1. (2)④]における尿、呼気、ケージ洗浄液、組織及びカーカス中放射能の合計から、ヨウ化メチルの経口投与後 168 時間における体内吸収率は、経口投与で 110~136%、吸入暴露で 92.3~96.4%と算出された。

## ② 体内分布

SD ラット（一群雌 4 匹）に <sup>14</sup>C-ヨウ化メチルを低用量若しくは高用量で単回経口投与し、又は低濃度若しくは高濃度で 5.5~6 時間単回で全身吸入暴露し、体内分布試験が実施された。

主要組織の残留放射能濃度は表 9 に示されている。

ヨウ化メチル相当物は全身吸入暴露直後及び経口投与 1 時間後で速やかに雌ラット組織内に広く分布し、経口投与 1 時間後には胃腸管や同内容物及び肝臓を除く他の組織において血中濃度と同等、又はそれ以下の残留放射能が検出された。全身吸入暴露直後における組織中ヨウ化メチル相当物の濃度は脂肪中及び胃腸管内容物を除くほとんどの組織で血中濃度より高い値を示した。経口及び暴露の投与経路による血中濃度に対する組織中濃度比の差異は、経口投与後における最初の代謝経路により説明が可能で、すなわち経口投与では化合物が胃から肝臓血管系に吸収されて典型的な代謝が行われる肝臓に分布すると考えられた。全身吸入暴露ではヨウ化メチルが肝臓で起こる代謝の前に生体を通して分布する機会を有し、その結果、ほとんどの組織における濃度が血中濃度より高いと考えられた。全ての組織における濃度が投与 6 時間後から 168 時間後の間に減少した。これは、暴露経路や投与量に関係なく全ての種類の試料について類似であった。(参照 3)



表 9 主要組織の残留放射能濃度 (µg/g)

投与方法	投与量	T <sub>max</sub> 付近 (6 時間後) <sup>1)</sup>	最終試料採取時間 <sup>2)</sup>
経口投与	1.7 mg/kg 体重	胃腸管 (4.61)、肝臓 (3.80)、腎臓 (2.85)、副腎 (1.89)、脾臓 (1.88)、鼻腔 (1.87)、肺 (1.79)、卵巣 (1.77)、甲状腺 (1.63)、胃腸管内容物 (1.58)、血液 (1.55)	副腎 (0.52)、腎臓 (0.47)、心臓 (0.45)、肝臓 (0.45)、鼻腔 (0.42)、甲状腺 (0.39)、脾臓 (0.38)、肺 (0.35)、筋肉 (0.35)、卵巣 (0.32)、子宮 (0.30)、脳 (0.23)、胃腸管 (0.22)、血液 (0.19)
	21 mg/kg 体重	肝臓 (54.9)、胃腸管 (41.1)、腎臓 (31.4)、副腎 (27.9)、甲状腺 (26.6)、胃腸管内容物 (23.6)、脾臓 (22.6)、卵巣 (21.6)、肺 (20.9)、血液 (19.0)	肝臓 (7.53)、心臓 (7.14)、腎臓 (7.00)、副腎 (6.81)、脾臓 (5.70)、甲状腺 (5.32)、肺 (5.22)、鼻腔 (5.13)、筋肉 (4.14)、卵巣 (3.77)、胃腸管 (3.44)、脳 (2.98)、血液 (2.61)
全身吸入暴露	24 ppm	甲状腺 (32.8)、肺 (23.5)、肝臓 (19.8)、鼻腔 (15.5)、心臓 (14.6)、副腎 (14.3)、胃腸管 (13.4)、脳 (12.6)、腎臓 (12.2)、卵巣 (11.4)、脾臓 (10.6)、子宮 (10.6)、筋肉 (8.07)、血液 (6.76)	甲状腺 (4.31)、鼻腔 (3.13)、心臓 (3.07)、肝臓 (2.90)、副腎 (2.90)、脾臓 (2.42)、肺 (2.27)、腎臓 (2.25)、筋肉 (2.16)、卵巣 (2.12)、胃腸管 (1.70)、血液 (1.58)
	250 ppm	甲状腺 (172)、副腎 (160)、肝臓 (140)、腎臓 (130)、心臓 (101)、胃腸管 (95.0)、脳 (94.3)、肺 (94.1)、鼻腔 (77.4)、脾臓 (70.4)、血液 (62.9)	肝臓 (23.3)、副腎 (18.6)、腎臓 (17.8)、心臓 (16.8)、甲状腺 (14.5)、鼻腔 (13.5)、脾臓 (13.4)、肺 (13.2)、子宮 (12.3)、卵巣 (12.3)、血液 (9.15)

1) 実際の T<sub>max</sub> は経口投与では 4 時間、全身吸入暴露では 2 時間であったが、本試験では T<sub>max</sub> 付近での分析が行われていないため、6 時間での結果を示した。

2) 投与 168 時間後。

### ③ 代謝物同定・定量

SD ラット (一群雌 4 匹) に <sup>14</sup>C-ヨウ化メチルを低用量若しくは高用量で単回経口投与し、又は低濃度若しくは高濃度で 5.5~6 時間単回で全身吸入暴露し、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿中代謝物の分析結果は表 10 に示されている。

各尿試料の HPLC-ラジオクロマトグラムから 2 つの主なピークが認められ、さらに LC-MS/MS 分析を行うことにより B、C、D、E、G、H 及び I が確認された。

主要代謝経路は、グルタチオン抱合又はその関連化合物とのメチル化反応であると考えられた。B はさらに C へ代謝され、最終的に CO<sub>2</sub> へと代謝されると考えられた。経口及び全身の暴露経路によるヨウ化メチルの代謝に顕著な差はなかった。(参照 3)

表 10 単回経口投与及び全身吸入暴露による尿中の代謝物

投与方法	投与量	採集時間	代謝物
経口投与	1.7 mg/kg 体重	0~6*	B (+)、C (+)、D (+)、G (+)、H (+)
		6~12	B (+)、C (+)、D (+)、G (+)、H (+)
		12~24*	B (+)、C (+)、D (+)、G (+)、H (+)
	21 mg/kg 体重	6~12	B (+)、C (+)、D (+)、E (+)、G (+)、H (+)、I (+)
		12~24**	B (+)、C (+)、D (+)、G (+)、H (+)、I (+)
全身吸入暴露	24 ppm	0~6***	B (+)、C (+)、D (+)、G (+)、H (+)、I (+)
		6~12	B (+)、C (+)、D (+)、E (+)、G (+)、H (+)、I (+)
	250 ppm	6~12	B (+)、C (+)、D (+)、G (+)、H (+)

+ : 有、\* : n=2、\*\* : n=3、\*\*\* : n=1

#### ④ 排泄

SD ラット（一群雌 4 匹）に <sup>14</sup>C-ヨウ化メチルを低用量若しくは高用量で単回経口投与し、又は低濃度若しくは高濃度で単回 5~6 時間全身吸入暴露し、排泄試験が実施された。投与又は暴露後の尿は 0~6、6~12 及び 12~24 時間、以後 168 時間まで 24 時間毎に、糞は 168 時間まで 24 時間毎に採集した。

尿、糞及び炭酸ガス中における排泄半減期は表 11 に、投与（暴露）後 168 時間までの尿、糞、組織等の回収率及び総回収率は表 12 に示されている。

放射能の排泄速度は投与量や暴露経路にかかわらず同様に、炭酸ガスの排泄半減期は 6.0~7.3 時間、尿中の排泄半減期は 21~23 時間、糞中の排泄半減期は 30~35 時間であった。また、投与（暴露）後 168 時間までには、尿中に 38~43%TAR、糞中に 1.3~3.9%TAR しか排泄されなかった。放射能の総回収率は、経口投与では 115~139%TAR、全身吸入暴露では 95.6~98.2%TAR であった。（参照 3）

表 11 尿、糞及び炭酸ガス中における排泄半減期（時間）

排泄経路	経口投与		全身吸入暴露	
	1.7 mg/kg 体重	21 mg/kg 体重	24 ppm	250 ppm
尿	23	21	23	21
糞	30	32	31	35
炭酸ガス	6.4	6.0	7.0	7.3

表 12 尿、糞、組織等の回収率及び総回収率 (%TAR)

経路	投与量	組織	胃腸管及び内容物	血液	揮発性有機物	炭酸ガス	尿※	糞	カーカス	総回収率
経口投与	1.7 mg/kg 体重	2.1	0.80	0.23	2.9	53.5	38.2	3.2	14.0	115
	21 mg/kg 体重	2.3	0.84	0.29	1.4	73.3	43.1	3.9	14.0	139
全身吸入暴露	24 ppm	1.6	0.69	0.34	2.4	40.0	33.9	2.6	14.2	95.6
	250 ppm	1.8	0.57	0.31	1.0	46.6	35.9	1.3	10.8	98.2

※：ケージ洗浄液を含む。

## 2. 植物体内運命試験

### (1) トマト

<sup>14</sup>C-ヨウ化メチルを土壌くん蒸剤として実圃場の使用条件を擬似した鉄製気密容器(2連:容器1及び2)内のプラスチックバッグに入れた土壌に 500 kg ai/ha の用量で処理し、植物体内運命試験が実施された。処理後 11 日間通気し、容器に連結した 3 連の通気捕集装置における揮発性放射能の回収率が総処理放射能 (TAR) の 2%/日以下となった時点で、土壌を容器から取り出した。さらに 7 日間大気に曝した土壌にトマト (品種: New Yorker Special) の苗を移植し果実が完熟するまで温室内で栽培した。

捕集装置に回収された揮発性放射能が表 13 に示されている。

回収された放射能は、11 日間で処理量の大部分 (87.1~94.3%TAR) が回収された。また、試験期間を通じて全ての植物体試料中の親化合物は検出限界未満であった。移植後 4 週間の対照区試料に放射能が検出され、この植物体における <sup>14</sup>C 残留物は処理土壌から大気中に放出された <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> が吸収された結果と考えられた。これら対照区の微量の放射能は試験結果に影響を与えるものではなかった。

成熟トマト果汁の HPLC 分離によって得られた極性画分の放射能性状が表 14 に示されている。

果汁から得られた極性画分は 61.3%TRR が中性成分から構成され、果実中における中性成分の残留放射能は 0.05 mg/kg (25.3~26.7%TRR) に相当した。果汁に含まれる糖類は放射性であることが確認された。したがって、ヨウ化メチルに由来する放射能含有成分が単純な化合物に分解され、天然成分に取り込まれることが証明された。

2 回目最終収穫の成熟果実搾りかすにおける放射能の成分画分への分布が表 15 に示されている。

成熟トマト果実搾りかすの非抽出性放射能 (0.05 mg/kg、25%TRR) の性状を

特異的酵素及び加水分解により分析したところ、抽出後固体成分（PES）の61.9%TRRが遊離され、最大の画分（PES：23.3%、5.9%TRR）は蛋白質であることが判明した。（参照4）

表 13 捕集装置に回収された揮発性放射能（%TRR）

経過日数	1	2	3	4	5	6-8	9	10	11	合計
容器 1	4.3	29.7	28.1	12.3	7.8	10.5	0.8	0.6	0.3	94.3
容器 2	9.9	10.1	33.0	17.1	7.5	7.1	0.7	1.0	0.7	87.1

表 14 成熟トマト果汁の HPLC 分離によって得られた極性画分の放射能性状

帰属	<sup>14</sup> C (%)	1 回目収穫成熟果実		2 回目最終収穫成熟果実	
		mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
極性画分	—	0.08	41.3	0.08	43.5
中性 <sup>1</sup>	61.3	0.05	25.3	0.05	26.7
陰イオン性 <sup>2</sup>	23.5	0.02	9.7	0.02	10.2
陽イオン性 <sup>3</sup>	15.2	0.01	6.3	0.01	6.6

1：糖類、<sup>14</sup>C 値は中性/イオン性と帰属されたものからイオン性成分を差し引いて得た。

2：クエン酸、酒石酸、りんご酸等の通常の植物に含まれる酸類

3：塩基性化合物：天然植物由来のアミンであるチラミン、β-フェニルエチルアミン、イソブチルアミン、アグマチン、スペルミン、スペルミジン及び種々のポリアミンを含む。

表 15 成熟果実搾りかすにおける放射能の成分画分への分布

	非抽出性残留物 (%)	mg/kg	%TRR
搾りかす PES	100	0.045	25.4
水溶性多糖類	11.1	0.005	2.82
でんぷん	7.5	0.003	1.91
蛋白	23.3	0.010	5.92
セルロース、ヘミセルロース、ペクチン	13.2	0.006	3.35
リグニン	6.8	0.003	1.73
総遊離残留物	61.9	0.028	15.72
残留固体の燃焼分析	25.5	0.011	6.48
総回収率	87.4	0.039	22.2

PES：抽出後固体成分

## (2) いちご

<sup>14</sup>C-ヨウ化メチルを土壌くん蒸剤として実圃場の使用条件を擬似した鉄製気密容器（2 連：容器 1 及び 2）内のプラスチックバッグに入れた土壌に有効成分 300 kg ai/ha の用量で処理し、植物体内運命試験が実施された。処理後 8 日間通

気し、容器に連結した 3 連の通気捕集装置における揮発性放射能の回収率が 2%TAR /日以下となった時点で、プラスチックバッグを開封して 3 日間放置した後、土壌を容器から取り出した。さらに 7 日間大気に曝した土壌にいちご（品種：Chandler）の苗を移植し果実が完熟するまで温室内で栽培した。

捕集装置に回収された揮発性放射能が表 16 に示されている。

処理後捕集された放射能は経過日数とともに減少して、8 日間に処理量の大部分（97.7~102%TAR）が回収された。

各試料の総残留放射能濃度及び親化合物濃度が表 17 に示されている。

試験期間を通じて全ての植物体試料に残留する親化合物は検出限界未満であった。処理区の成熟果実からは、土壌への処理量のわずか 0.0001%TAR 程度しか検出されなかった。対照区の植物体にはごくわずかな放射能が検出されたが、処理区の放射能に比し、無視できる程度であり、試験結果に影響を与えるものではなかった。

いちご果実の HPLC 分離によって得られた極性画分の放射能性状が表 18 に示されている。

果実中における中性成分の放射性残留濃度は 0.02~0.04 mg/kg（48.4~49.0%TRR）に相当した。果汁に含まれる糖類は、放射性であることが確認された。したがって、ヨウ化メチルに由来する放射能含有部分が単純な化合物に分解され、天然成分に取り込まれることが証明された。

最終収穫の果実 PES における放射能の成分画分への分布が表 19 に示されている。

成熟いちご果実 PES（0.02 mg/kg、26.3%TRR）の性状を特異的酵素処理及び加水分解により分析したところ、PES の 65.8%が遊離され、最大の画分（PES の 21.3%、5.6%TRR）はセルロース、ヘミセルロース及びペクチン画分であることが判明した。（参照 5）

表 16 捕集装置に回収された揮発性放射能（%TAR）

経過日数	1	2	3	4~6	7	8	合計
容器 1	4.6	48.5	41.0	8.0	0.18	0.07	102
容器 2	6.3	44.4	40.3	6.3	0.25	0.16	97.7

表 17 各収穫期のいちご各部位における総残留放射濃度及び親化合物濃度

試料		対照区 (mg/kg)		処理区 (mg/kg)	
		総残留放射能濃度	親化合物	総残留放射能濃度	親化合物
移植後 4週間	茎葉部	0.006	<LOD	1.38	<LOD
	根部	0.002	<LOD	1.58	<LOD
移植後 8週間	茎葉部	0.003	<LOD	0.74	<LOD
	根部	ND	<LOD	2.15	<LOD
1回目 収穫 <sup>1)</sup>	成熟果実	0.004	<LOD	0.07	<LOD
最終収穫	茎葉部	0.006	<LOD	1.41	<LOD
	根部	0.002	<LOD	1.09	<LOD
	成熟果実	0.003	<LOD	0.05	<LOD

ND：検出されず、LOD：検出限界（検出限界は 0.0057 mg/kg）、<sup>1)</sup>：クラウン果実収穫

表 18 いちごの HPLC 分離によって得られた極性画分の放射能性状

帰属	1回目収穫成熟果実		最終収穫成熟果実	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
極性画分	0.04	58.8	0.03	59.6
中性 <sup>1)</sup>	0.04	48.4	0.02	49.0
陰イオン性 <sup>2)</sup>	0.01	9.1	0.004	9.2
陽イオン性 <sup>3)</sup>	0.001	1.3	0.001	1.3

<sup>1)</sup>：糖類、<sup>14</sup>C 値は中性/イオン性と帰属されたものからイオン性成分を差し引いて得た。

<sup>2)</sup>：クエン酸、酒石酸、りんご酸等の通常の植物に含まれる酸類

<sup>3)</sup>：塩基性化合物

表 19 果実 PES における放射能の成分画分への分布

	非抽出性残留物 (%)	mg/kg	%TRR
抽出後固体 PES	100	0.02	26.3
水溶性多糖類	12.0	0.002	3.2
でんぷん	8.5	0.001	2.2
蛋白	12.6	0.002	3.3
セルロース、ヘミセルロース、ペクチン	21.3	0.003	5.6
リグニン	11.4	0.002	3.0
総遊離残留物	65.8	0.01	17.3
残留固体の燃焼分析	30.8	0.005	8.1
総回収率	96.6	0.01	25.4

PES：抽出後固体成分

### (3) だいこん

$^{14}\text{C}$ -ヨウ化メチルを実圃場で使用される施用量及び 3 倍量である 20 及び 60  $\text{g}/\text{m}^2$  (200 及び 600  $\text{kg ai}/\text{ha}$  相当) の用量で表面積  $0.057\text{m}^2$  のポットに入れた土壤に処理し、処理直後にポットをポリエチレンフィルムで被覆した。その 3 日後にフィルムを除去して土壤を耕起し、さらに 7 日間通気した後だいこん (品種：時無しだいこん) を播種し、植物体内運命試験が実施された。だいこん根部及び葉部は処理 30 及び 70 日後に、土壤は処理 3、10、30 及び 70 日後に採取された。

土壤処理後のだいこん及び土壤における総残留放射能濃度は表 20 に示されている。

処理 70 日後の 60  $\text{g}/\text{m}^2$  処理区における根部及び葉部の有機分画から親化合物は検出されず、根部では 5 種の、葉部では 4 種の未同定微量代謝物が認められた (根部：最大 5.1%TRR、葉部：最大 4.3%TRR)。水溶性画分の主要放射能は根部及び葉部とも水溶性多糖類画分及びタンパク質画分に認められ (根部：24.1%TRR、葉部：38.1%TRR)、広範な天然成分への取り込みが考えられた。

また、非抽出性画分の主要放射能は根部ではセルロース (10.1%TRR) 及びリグニン (16.3%TRR)、葉部ではタンパク質 (15.7%TRR) 及びセルロース (11.2%TRR) に認められ、天然成分への取り込みが考えられた。

各試料採取日において根部には 0.001~0.002%**TAR** が、葉部には 0.002~0.005%**TAR** が移行し、土壤中ヨウ化メチルは 0.1%**TAR** 相当量で、処理放射能の大部分は処理後速やかに  $^{14}\text{CO}_2$  として揮発したものと考えられた。(参照 48)

表 20 各試料中の残留放射能分布 (mg/kg)

処理量 ( $\text{g}/\text{m}^2$ )	20			60		
	根部	葉部	土壤	根部	葉部	土壤
処理 3 日後 (フィルム除去時)	—	—	12.1	—	—	67.0
処理 10 日後 (播種時)	—	—	15.5	—	—	54.3
処理 30 日後	2.90	1.39	4.51 <sup>a</sup>	21.0	4.49	20.1 <sup>a</sup>
処理 70 日後	0.165 <sup>b</sup>	0.225 <sup>b</sup>	11.1	0.758 <sup>b</sup>	0.808 <sup>b</sup>	32.3

a：24.5 cm 地点の土壤を採取した (処理 3、10、70 日後は 10 cm 地点を採取)

b：アセトニトリル、アセトニトリル-水 (1:1) 及び水で抽出後の抽出物と非抽出性残渣の合計  
—：測定せず

### 3. 土壌中運命試験

#### (1) 好氣的土壌中運命試験

<sup>14</sup>C-ヨウ化メチルを水で希釈し、263 kg ai/ha の用量で砂壤土（米国 Watsonville 土壌）に灌注し、好氣的土壌中運命試験が実施された。

前培養中ならびにヨウ化メチル処理 0、24 及び 288 時間後における土壌中好氣性微生物数にはヨウ化メチル処理による影響は認められなかった。また、試験終了時までの残留放射能は 91.2~102%**TAR** であった。好氣的土壌中におけるヨウ化メチルの消失/分解は一相性の回帰曲線を示し、推定半減期は 2.0 時間と計算された。好氣的土壌中におけるヨウ化メチルは主に揮発により消長し、24 時間後以降にはヨウ化メチルが揮発性物質として 90%**TAR** 以上回収された。土壌微生物による変化はほとんどなく土壌中有機物質との直接反応が考えられた。（参照 6）

#### (2) 土壌吸着試験

<sup>14</sup>C-ヨウ化メチルの土壌吸着試験が 5 種類の海外土壌（壤土：スイス、砂壤土：ドイツ及び米国カリフォルニア、埴壤土：米国オハイオ、シルト質壤土：米国オレゴン）を用いて実施された。

Freundlich の吸着係数  $K_{ads}$  は 0.4~1.2、有機炭素補正による吸着係数  $K_{oc}$  は 14~61 であった。全ての土壌において放射能成分の 96%**TRR** 以上がヨウ化メチルであることが示唆された。最高濃度を添加した土壌から物質収支を計算したところ 84.4~93.9% であった。ヨウ化メチルは揮発性が高いため、若干の被験物質の消失は不可避であるが、以上の結果からヨウ化メチルは土壌に容易には吸着しないことが判明した。（参照 7）

### 4. 水中運命試験

#### (1) 加水分解試験

<sup>14</sup>C-ヨウ化メチルを pH 4（酢酸緩衝液）、pH 7（Tris 緩衝液）又は pH 9（ホウ酸緩衝液）の各緩衝液に 21.7~23.1 mg/L となるように溶解し、50°C で 7 日間又は 25°C で 30 日間インキュベートし、加水分解試験が実施された。

50°C の試験では、試験期間を通した各 pH の平均物質収支範囲が 91.9~106%**TAR** で、pH 4、7 及び 9 の推定半減期はそれぞれ 3.3、2.3 及び 3.0 日と計算された。メタノールが主要分解物で、7 日までに pH 4、7 及び 9 の試験系でそれぞれ 76.4、81.0 及び 78.0%**TAR** に達した。また、25°C の試験では、試験期間を通した各 pH の平均物質収支は 91.3~103%**TAR** の範囲を示し、pH 4、7 及び 9 の推定半減期はそれぞれ 105、93.9 及び 109 日と計算された。メタノールが主要分解物であり、pH 4、7 及び 9 の試験系でそれぞれ 16.3、17.5 及び 18.4%**TAR**（最大値）に達した。（参照 8）



## (2) 水中光分解試験 (緩衝液)

<sup>14</sup>C-ヨウ化メチルを pH 5 (酢酸緩衝液) に 11 mg/L となるように溶解し、25°C でキセノンランプ (393 W/m<sup>2</sup>、波長範囲 : 290~750 nm) を 15 日間照射し、水中光分解試験が実施された。

光照射により試験液中におけるヨウ化メチルは経時的に減少し、15 日後には 44.9% TAR まで減少した。親化合物の減少とともに主要分解物であるメタノール及びホルムアルデヒドが経時的に増加し、試験終了時におけるホルムアルデヒド (36.5% TAR) の生成量はメタノール (18.7% TAR) の約 2 倍であった。一方、暗条件下の対照区について、15 日後にヨウ化メチルは 90.5% TAR を示し、分解物としてメタノールが大部分 (9.6% TAR) を占め、二次分解物としてホルムアルデヒドの生成がわずかに認められた (0.5% TAR)。暗条件下の冷蔵庫内では 15 日間で親化合物の分解はほとんど認められなかった。ヨウ化メチルの光分解における推定半減期は 13.1 日であり、東京 (4~6 月) における太陽光下での推定半減期は約 57 日と算出された。(参照 9)

## (3) 水中光分解試験 (自然水)

<sup>14</sup>C-ヨウ化メチルをろ過滅菌した自然水 (pH 8.0、池水、米国オハイオ州) に 10 mg/L となるように加えた後、25°C でキセノンランプ (300 W/m<sup>2</sup>、波長範囲 : 290~750 nm) を 19 日間連続照射し、水中光分解試験が実施された。

推定半減期は 37.5 日で、東京 (4~6 月) の太陽光換算で約 125 日と算出された。

自然水中の主要分解物としてメタノールが最大で 21.5% TAR (19 日後)、ホルムアルデヒドは 10 日後に 3.3% TAR、19 日後には 2.7% TAR を示した。一方、暗対照区で自然水中のヨウ化メチルは 19 日後に 73.2% TAR に減少し、メタノールは 20.6% TAR に達した。ホルムアルデヒドは検出されなかった。(参照 10)

## (4) 嫌気的水中運命試験

<sup>14</sup>C-ヨウ化メチル水溶液 (13.1~13.2 mg/L) を自然水 (pH 7.94、池水、米国カリフォルニア州) と底質の実験系 (水 : 底質 = 3 : 1) の水相に添加後、20 ± 1°C の暗条件下で 14 日間インキュベートし、嫌気的水中運命試験が実施された。

試験系内部におけるヨウ化メチルは試験開始時に 96.5% TAR であったが、14 日後に 0.6% TAR に減少した。分解物であるメタノールは 1.5~4.8% TAR であった。揮発性物質トラップ内に捕集されたヨウ化メチルは試験 3 日までに 48.5% TAR に増加した後、試験終了時まで 48.3~58.7% TAR を維持した。

ヨウ化メチルの推定半減期は 40.1~41.8 時間であった。嫌気的水中条件下においてヨウ化メチルは主に揮発で消失し、微生物及び堆積物中の有機物による直接反応の関与はわずかであることが明らかとなった。(参照 11)

## 5. 土壌残留試験

火山灰・軽埴土（茨城）及び風積・砂土（宮崎）を用いて、ヨウ化メチルを分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内及び圃場）が実施された。

推定半減期は表 21 に示されている。（参照 12）

表 21 土壌残留試験成績（推定半減期）

試験	濃度	土壌	推定半減期（日）
			ヨウ化メチル
容器内試験	500 mg/kg	火山灰・軽埴土	0.4
		風積・砂土	0.5
圃場試験	500 kg ai/ha 被覆内密閉投薬 3 日間くん蒸	火山灰・軽埴土	3.4
		風積・砂土	3.4

※容器内試験で 99.5%標準品、圃場試験で液剤を使用

## 6. 作物残留試験

トマト、メロン、くり、しょうが、葉しょうが及びみょうがを用いて、ヨウ化メチルを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 3 に示されている。ヨウ化メチルの最高値は、くん蒸処理を 4 時間行い、ガス抜きを 30 分間行った後に採取されたくりにおける 0.13 mg/kg であった。（参照 13、50）

上記の作物残留試験に基づき、ヨウ化メチルを暴露評価対象化合物とした際に食品より摂取される推定摂取量が表 22 に示されている。なお、本推定摂取量の算定は、登録に基づく使用方法からヨウ化メチルが最大の残留を示す使用条件で、全ての適用作物（メロン、トマト、くり、しょうが、葉しょうが及びみょうが）に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表 22 食品中より摂取されるヨウ化メチルの推定摂取量

作物名	残留値	国民 (体重：53.3kg)		小児（1～6歳） (体重：15.8kg)		妊婦 (体重：55.6kg)		高齢者（65歳以上） (体重 54.2kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)
くり	0.11	0.7	0.08	1.3	0.14	0.1	0.01	0.8	0.09
合計			0.08		0.14		0.01		0.09

注）・残留値は、申請されている使用時期・回数のうち最大の残留を示す各試験区の平均残留値を用いた（参照 別紙 3）。

・「ff」：平成 10 年～12 年の国民栄養調査（参照 51～53）の結果に基づく農産物摂取量（g/人/日）

・「摂取量」：残留値及び農産物摂取量から求めたヨウ化メチルの推定摂取量（mg/人/日）

・メロン、トマト、しょうが、葉しょうが及びみょうがは、全て定量限界未満（<0.01 mg/kg）であったことから、摂取量の計算には用いなかった。

## 7. 一般薬理試験

マウス、イヌ及びラットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 24 に示されている。(参照 14)

表 24 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数 匹/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
中枢神経系 一般状態	ICR マウス	雄 5	0、12.5、25、 50、100、200 (経口)	50	100	100 mg/kg 体重以上投与群で警戒性及び自発運動の低下、腹臥位、よろめき歩行及び半眠状態が認められたが、投与 24 時間後に消滅 200 mg/kg 体重投与群で反応性の低下、背臥位、腹這い歩行、歩行困難、体温下降及び呼吸緩徐が認められ、投与後 2 時間以内に全例が死亡	
消化器系 腸管輸送能	ICR マウス	雄 10	0、12.5、25、 50、100 (経口)	12.5	25	25 mg/kg 体重以上投与群で腸管輸送能を抑制	
呼吸・循環器系	呼吸数、動脈 pH、動脈血酸素分圧、動脈血炭酸ガス分圧、ヘモグロビン酸素飽和度	ビーグル 犬	雄 3	0、15、30、60 (十二指腸内)	15	30	30 mg/kg 体重以上投与群で呼吸数の増加及び動脈血炭酸ガス分圧の減少
	血圧、心拍数、心電図	ビーグル 犬	雄 3	0、15、30、60 (十二指腸内)	15	30	影響なし
腎機能	SD ラット	雄 8	0、12.5、25、 50、100 (経口)	12.5	25	25 mg/kg 体重以上投与群で尿中カリウム及びクロールの増加 100 mg/kg 体重投与群で尿中ナトリウム増加	

注：溶媒は全てコーン油が用いられた。

## 8. 急性毒性試験

### (1) 急性毒性試験

ヨウ化メチル原体を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 25 に示され

ている。(参照 15~18)

表 25 急性毒性試験概要 (原体)

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット (一群雌雄各 5 匹)	79.8	132	異常呼吸、虚脱、振戦、軟便、排便減少、皮膚蒼白、排便による汚染、活動低下、不安定歩行、眼瞼一部閉鎖 死亡動物で消化管の異常内容物、胃の小巢及び肥厚、斑状及び暗赤色の肺葉、胸腺に小巢及び黒色から紫色の肺葉 雄：85 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：75 mg/kg 体重以上で死亡例
	ICR マウス (一群雌雄各 5 匹)	155	214	軟便、尿・排便による汚染、排便減少及び無排便、摂取量減少、散瞳、眼瞼一部閉鎖、立毛、被毛粗剛、虚脱、体温低下、活動低下、異常呼吸、流涎、全身の皮膚蒼白、円背、不安定歩行、胃の肥厚 死亡動物で消化管の異常内容物、腎盂拡張、腺胃粘膜紅斑、胸腔内赤色貯留液 雄：175 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：200 mg/kg 体重以上で死亡例
経皮	NZW ウサギ (一群雌雄各 5 匹)	>2,000	>2,000	排便減少、軟便、小型糞便、摂取量減少、異常呼吸、顔面周囲に暗色物質付着、皮膚刺激性 2,000 mg/kg 体重投与群で皮膚からの出血、皮膚の肥厚
吸入	SD ラット (一群雌雄各 5 匹)	LC <sub>50</sub> (mg/L)		自発運動の低下、ラッセル音、努力呼吸、喘ぎ呼吸、口、眼及び鼻周囲の分泌物 死亡動物から腸管拡張、副腎の暗赤色化、胸腺出血、暗赤色の肺及び下垂体 雌雄：710 mg/kg 体重以上で死亡例
		691	691	

注：急性経口投与毒性試験の溶媒はコーン油が用いられた。

## (2) 急性神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた全身吸入 (原体：0、25、100 及び 400 ppm) 暴露による急性神経毒性試験が実施された。

各暴露群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

本試験において、100 ppm 以上暴露群の雌雄で自律神経系、中枢神経系及び生理学的な検査項目に影響がみられたので神経毒性に関する無毒性量は雌雄とも 25 ppm であると考えられた。また、100 ppm 以上暴露群の雌雄で一般毒性の臨床所見及び体重増加抑制傾向が認められたので、一般毒性に関する無毒性量は雌

雄とも 25 ppm であると考えられた。(参照 19)

表 26 急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

暴露群	雄	雌
400 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ ロッタロード運動協調性の低下</li> <li>・ 流涎</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ ロッタロード運動協調性の低下</li> <li>・ 頭部下垂座位</li> <li>・ 眼瞼下垂</li> <li>・ 流涎</li> <li>・ 歩行異常</li> <li>・ 反復・顎運動増加</li> <li>・ 歩行障害</li> </ul>
100 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加量減少</li> <li>・ 体温低下</li> <li>・ 移動及び総運動量の減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体温低下</li> <li>・ 移動及び総運動量の減少</li> </ul>
25 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

## 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施されており、ヨウ化メチルに非常に強い眼刺激性が認められ、中程度の皮膚刺激性が認められた。(参照 20~21)

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施されており、ヨウ化メチルに皮膚感作性は認められなかった。(参照 22)

## 10. 亜急性毒性試験

### (1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた強制経口（原体：0、5、10、25 及び 50 mg/kg 体重/日）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

50 mg/kg 体重/日投与群の雌で死亡が 4 例確認された。死亡した 4 例中 2 例に腹腔内臓器の癒着、腺胃粘膜の黒色巣及び胸腺の暗赤色化が、1 例に腹水貯留、胸腺の赤色化、副腎の肥大、腺胃粘膜の赤色化、前胃粘膜の肥厚、十二指腸粘膜の赤色化、空腸の黒色化及び肝の赤色化が認められた。また、死亡動物の主な病理所見としては、骨髄における骨髄細胞及び巨核細胞数の減少、リンパ節、胸腺及び脾におけるリンパ球の減少及び壊死、前胃の上皮における過角化及び過形成、前胃・腺胃における粘膜下織の浮腫又は顎下線における扁平上皮化生等が観察された。

本試験において、10 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で顎下腺の扁平上皮化生等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 5 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 23)

表 27 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
50 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・ALP、Alb 及び PL 増加</li> <li>・腹腔内臓器の癒着</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡（4 例）</li> <li>・<math>\alpha</math>-2-G 比、<math>\beta</math>-G 比上昇</li> <li>・A/G 比低下</li> <li>・前胃粘膜の肥厚</li> <li>・灰白色物付着</li> <li>・肝肥大</li> <li>・肝黄褐色巣</li> <li>・胃赤色化</li> </ul>
25 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・摂餌量減少（2、4 週時）</li> <li>・T.Bil、TP、カルシウム、クロール及びナトリウム増加</li> <li>・顎下腺の顆粒減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・腹腔内臓器の癒着</li> <li>・前胃の過角化、過形成、粘膜下織浮腫</li> <li>・顎下腺の顆粒減少</li> </ul>
10 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・前胃の過角化、過形成</li> <li>・顎下腺の扁平上皮化生</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・顎下腺の扁平上皮化生</li> </ul>
5 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

## （2）90 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、133、400 及び 1,200 ppm：平均検体摂取量は表 28 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 28 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群（ppm）		133	400	1,200
検体摂取量 （mg/kg 体重/日）	雄	23.6	65.3	212
	雌	26.8	79.2	222

各投与群で認められた毒性所見は表 29 に示されている。

1,200 ppm 投与群の雄で脳比重量<sup>2</sup>が増加したが、検体投与による体重増加抑制によるものと考えられ、直接検体投与に関連するとは考えられなかった。

本試験において 133 ppm 以上投与群の雌雄で甲状腺・上皮小体絶対及び比重量増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 133 ppm（雄：23.6 mg/kg 体重/日、雌：26.8 mg/kg 体重/日）未満であると考えられた。（参照 24）

<sup>2</sup> 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

表 29 90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,200 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡（1 例）</li> <li>・排便の減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡（1 例）</li> <li>・体重増加抑制</li> </ul>
400 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量減少</li> <li>・食道角化亢進</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・排便の減少、摂餌量減少</li> <li>・食道角化亢進</li> </ul>
133 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・甲状腺・上皮小体絶対及び比重量増加</li> <li>・甲状腺ろ胞内コロイドの貯留増加</li> <li>・甲状腺ろ胞細胞の菲薄化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・甲状腺・上皮小体絶対及び比重量増加</li> <li>・甲状腺ろ胞内コロイドの貯留増加</li> <li>・甲状腺ろ胞細胞の菲薄化</li> </ul>

### （3）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、1.5、6.0 及び 15 mg/kg 体重/日）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 30 に示されている。

本試験において、6.0 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で胃潰瘍等、雌で嗅上皮変性等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 1.5 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 25）

表 30 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
15 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・頭部反転動作、軟便、粘液便</li> <li>・Alb 及び TP の減少</li> <li>・胃の腐食部位、腸管全体における暗赤色部位、腎の皮質・髄質境界域の赤色化</li> <li>・慢性炎症（胃の腐食部位及び直腸）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・頭部反転動作、軟便、粘液便</li> <li>・Alb 及び TP の減少</li> <li>・軽度の食道潰瘍</li> <li>・呼吸上皮における軽微な嚢胞の増加（鼻腔レベル II）</li> </ul>
6.0 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・嘔吐、流涎</li> <li>・胃潰瘍、慢性進行性炎症</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・嘔吐、流涎</li> <li>・背側鼻道蓋の軽微な嗅上皮変性（鼻腔レベル IV）</li> </ul>
1.5 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

### （4）21 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた経皮（原体：0、30、300 及び 1,000 mg/kg 体重）投与による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 31 に示されている。

試験期間中に 300 及び 1,000 mg/kg 体重投与群の雄で死亡又は切迫と殺例が見られた。死亡動物の死亡前に振顫、鼻周囲の乾燥赤色物質付着、泌尿生殖器部に赤色物質が観察され、死亡及び切迫と殺動物の原因として尿路閉塞がみられ、二次的变化として水腎症が観察された。

本試験において、30 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で角化亢進及び上皮過形成等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 30 mg/kg 体重未満であると考えられた。（参照 26）

表 31 21 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡（3 例）</li> <li>・潰瘍</li> <li>・GGT 増加</li> <li>・脾比重量増加</li> <li>・精巣、精巣上体比重量低下</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・MCV、MCH 増加</li> <li>・GGT 増加</li> <li>・Cre、カルシウム減少</li> <li>・Glob、BUN、ALP、ALT、AST、クロール及びナトリウム増加</li> <li>・脾比重量増加</li> </ul>
300 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡（1 例）</li> <li>・浮腫、亀裂、痂皮、皮膚剥脱、アトニー角質化、皮下出血</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量減少</li> <li>・WBC、RBC、Hb、Ht 及び Lym 減少</li> <li>・PLT 及び Neu 増加</li> <li>・APTT 短縮</li> <li>・Glob、BUN、ALP、クロール、ナトリウム及び AST 増加</li> <li>・Alb 及び A/G 比減少、TG 減少傾向</li> <li>・ALT 増加傾向</li> <li>・脳及び副腎比重量増加</li> <li>・胸腺比重量低下</li> <li>・痂皮形成、肥厚、発赤</li> <li>・胸腺及び精囊の小型化</li> <li>・胃の糜爛</li> <li>・精囊又は前立腺の腺分泌低下、炎症、腫脹に伴う尿路閉塞、水腎症（死亡動物）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・浮腫、亀裂、痂皮、皮膚剥脱、アトニー角質化、皮下出血</li> <li>・RBC、Hb、Ht 及び Lym 減少</li> <li>・Neu 増加</li> <li>・Alb、A/G 比及び TG の減少</li> <li>・副腎比重量増加</li> <li>・子宮及び卵巣比重量低下</li> <li>・痂皮形成、肥厚、発赤</li> </ul>
30 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・皮膚の剥脱・壊死、角化亢進、上皮過形成</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・角化亢進、上皮過形成</li> </ul>

#### （5）90 日間亜急性吸入毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた全身吸入（原体：0、5、20 及び 70 ppm）暴露による 90 日間亜急性吸入毒性試験が実施された。

各暴露群で認められた毒性所見は表 32 に示されている。

本試験において、70 ppm 暴露群の雌雄で嗅上皮細胞の変性、呼吸上皮化生等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 20 ppm であると考えられた。（参照 27）



表 32 90 日間亜急性吸入毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

暴露群	雄	雌
70 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制、摂餌量減少</li> <li>・ T.Chol 増加</li> <li>・ 嗅上皮細胞の変性、呼吸上皮化生、嗅粘膜変性/再生</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ T.Chol 増加</li> <li>・ 嗅上皮細胞の変性、呼吸上皮化生、嗅粘膜変性/再生</li> </ul>
20 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

## 1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

### (1) 1 年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、1.5、6.0 及び 12 mg/kg 体重/日）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 33 に示されている。全ての動物が投与期間終了まで生存した。

本試験において、6.0 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で過度の流涎等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 1.5 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 28）

表 33 1 年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
12 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ PLT 増加</li> <li>・ Alb 減少</li> <li>・ 肝比重量増加</li> <li>・ 食道肥厚、胃肥厚、顎下腺の硬化/肥厚</li> <li>・ 甲状腺コロイド枯渇、甲状腺ろ胞細胞の肥大、甲状腺管腔の残屑、下垂体前葉好塩基性細胞過形成</li> <li>・ 食道の潰瘍形成、顎下腺粘膜細胞肥大、胃・食道粘膜過形成</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Alb、A/G 比、TP 及びカルシウム減少</li> <li>・ 肝比重量増加</li> <li>・ 甲状腺/上皮小体比重量低下</li> <li>・ 甲状腺コロイド枯渇、甲状腺ろ胞細胞の肥大、甲状腺管腔の残屑、下垂体前葉好塩基性細胞過形成</li> </ul>
6.0 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 排便減少、下痢、嘔吐、頭部反転動作、自発運動の低下</li> <li>・ 過度の流涎</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 排便減少、下痢、嘔吐、頭部反転動作、自発運動の低下</li> <li>・ PLT 増加</li> <li>・ 過度の流涎</li> </ul>
1.5 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

### (2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

SD ラット（発がん性試験群：1 群雌雄各 50 匹、1 年間慢性毒性試験群 [衛星群]：1 群雌雄各 10 匹 [対照群、5 及び 20 ppm 暴露群]、雌雄各 20 匹 [60 ppm 暴露群]）を用いた全身吸入（原体：0、5、20 及び 60 ppm）暴露による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。なお、全身吸入暴露及び経口暴露両経

路におけるヨウ化メチル動物体内運命に差はないことが明らかにされている [1. (1)～(2)]。

各暴露群で認められた毒性所見並びに甲状腺で認められた非腫瘍性病変及び腫瘍性病変は表 34 及び 35 に示されている。

60 ppm 暴露群の雄において甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生頻度増加が認められた。

本試験において、20 ppm 以上暴露群の雌雄で甲状腺肥大等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 5 ppm であると考えられた。(参照 29)

表 34 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)で認められた毒性所見  
(非腫瘍性病変)

暴露群	雄	雌
60 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>甲状腺ろ胞細胞過形成、甲状腺ろ胞細胞細胞質空胞化、ろ胞細胞嚢胞、嚢胞状過形成</li> <li>唾液腺導管上皮の扁平上皮化生</li> <li>嗅上皮再生性の嚢胞様形成</li> <li>体重増加抑制</li> <li>睪液腺腺房細胞萎縮</li> <li>T<sub>4</sub>、rT<sub>3</sub>及びTSH増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>甲状腺ろ胞細胞過形成、甲状腺ろ胞細胞細胞質空胞化</li> <li>唾液腺導管上皮の扁平上皮化生</li> <li>嗅上皮変性性変化・再生性の嚢胞様形成</li> <li>体重増加抑制</li> <li>睪液腺腺房細胞萎縮</li> <li>T<sub>4</sub>、rT<sub>3</sub>及びTSH増加</li> </ul>
20 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>甲状腺ホルモン値及び甲状腺刺激ホルモン値の変動、甲状腺肥大、鼻腔における嗅上皮の変性</li> <li>T.Bil、T.Chol増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>甲状腺ホルモン値及び甲状腺刺激ホルモン値の変動、甲状腺肥大、鼻腔における嗅上皮の変性</li> <li>T.Bil、T.Chol増加</li> </ul>
5 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

表 35 甲状腺で認められた非腫瘍性病変及び腫瘍性病変

性別		雄				雌			
暴露濃度 (ppm)		0	5	20	60	0	5	20	60
所見									
非腫瘍性	ろ胞細胞過形成	0/60	2/60	1/60	↑ 21/70	0/60	2/60	1/60	↑ 12/70
	ろ胞細胞嚢胞状過形成	1/60	5/60	4/60	↑ 8/70	0/60	3/60	2/60	2/70
腫瘍性	ろ胞細胞腺腫 (B)	2/60	2/60	4/60	↑ 13/70*	1/60	1/59	0/60	3/70
	ろ胞細胞癌 (M)	2/60	0/60	0/60	4/70*	1/60	0/59	1/60	2/70
	ろ胞細胞腺腫/癌の合計	4/60	2/60	4/60	↑ 15/60	2/60	1/59	1/60	4/70

Peto 解析 ↑ : p<0.05、\* : 単発性及び多発性発現の腫瘍の両方を含む

B : 良性腫瘍、M : 悪性腫瘍

### (3) 18 か月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体: 0、60、200 及び 600 ppm : 平均検体摂取量は表 36 参照) 投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 36 18 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与量		60 ppm	200 ppm	600 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	8	28	84
	雌	10	35	100

各投与群で認められた毒性所見並びに甲状腺で認められた非腫瘍性病変及び腫瘍性病変は表 37 及び 38 に示されている。

甲状腺における臓器重量の上昇、肥大、コロイドの増加、細胞質空胞化、ろ胞細胞過形成及び腺腫/癌、下垂体における好塩基細胞の肥大はヨウ素に依存する甲状腺ホルモンの恒常性の変動及びその結果生じる慢性的な TSH の上昇に関連すると考えられた。

600 ppm 投与群の雄で甲状腺におけるろ胞細胞腺腫及び癌の合計が増加した。雌では腫瘍性病変の増加は認められなかった。

本試験において、60 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制、雌で甲状腺ろ胞細胞過形成が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 60 ppm（雄：8 mg/kg 体重/日、雌：10 mg/kg 体重/日）未満であると考えられた。（参照 30）

表 37 18 か月発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
600 ppm	・甲状腺ろ胞細胞過形成	・摂餌量減少
200 ppm 以上	・摂餌量減少 ・咽頭、食道及び前胃角化亢進	・体重増加抑制 ・咽頭、食道及び前胃角化亢進
60 ppm 以上	・体重増加抑制	・甲状腺ろ胞細胞過形成

表 38 甲状腺で認められた非腫瘍性病変及び腫瘍性病変

性別		雄				雌			
暴露濃度 (ppm)		0	60	200	600	0	60	200	600
所見									
非腫瘍性	ろ胞細胞過形成	0/50	5/50 ↑	5/50 ↑	12/50 ↑	1/50	26/50 ↑	24/50 ↑	27/50 ↑
腫瘍性	ろ胞細胞腺腫 (B)	0/50	0/50	1/50	2/49	1/50	0/50	0/50	1/50
	ろ胞細胞癌 (M)	0/50	0/50	0/50	1/49	0/50	0/50	0/50	0/50
	ろ胞細胞腺腫/癌の合計	0/50	0/50	1/50	3/49	1/50	0/50	0/50	1/50

Peto 解析 ↑ : P<0.05

B : 良性腫瘍、M : 悪性腫瘍

## 1 2. 生殖発生毒性試験

### (1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 30 匹) を用いた全身吸入 (原体 : 0、5、20 及び 50 ppm で 1 日 6 時間暴露) 暴露による 2 世代繁殖試験が実施された。なお、吸入投与及び経口暴露両経路におけるヨウ化メチル動物体内運命に差はないことが明らかにされている [1. (1) 及び(2)]。

各暴露群で認められた毒性所見は表 39 に示されている。

本試験において、親動物では 20 ppm 以上暴露群 P 世代の雄で胸腺比重量増加、50 ppm 暴露群 P 世代の雌で体重増加抑制等、20 ppm 以上暴露群 F<sub>1</sub> 世代の雌雄で副腎比重量減少等、児動物では投与に関連した毒性所見が認められなかったことから、無毒性量は親動物で雌雄とも 5 ppm、児動物で本試験の最高用量 50 ppm であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 31)

表 39 2 世代繁殖試験 (ラット) で認められた毒性所見

	暴露群	親 : P、児 : F <sub>1</sub>		親 : F <sub>1</sub> 、児 : F <sub>2</sub>	
		雄	雌	雄	雌
親動物	50 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・副腎比重量減少</li> <li>・嗅上皮変性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・副腎比重量減少</li> <li>・嗅上皮変性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・肺の暗赤色化、肝肥大</li> <li>・嗅上皮変性</li> <li>・副腎比重量減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・嗅上皮変性</li> <li>・原始卵胞増加、黄体減少</li> <li>・同腹児数減少</li> </ul>
	20 ppm 以上	・胸腺比重量増加	20 ppm 以下毒性所見なし	・胸腺比重量増加	・摂餌量減少 ・副腎比重量減少
	5 ppm	毒性所見なし		毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	50 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

### (2) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 24 匹) の妊娠 6~21 日に全身吸入 (原体 : 0、5、20 及び 60 ppm、1 日 6 時間で 14 日間) 暴露させて、発生毒性試験が実施された。検体は蒸気化させて全身吸入暴露させた。

本試験において、母動物では 60 ppm 暴露群で体重増加抑制及び摂餌量減少、胎児では投与に関連した毒性所見が影響は認められなかったことから、無毒性量は母動物で 20 ppm、胎児で本試験最高用量 60 ppm であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 32)

### (3) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 24 匹) の妊娠 6~28 日に全身吸入 (原体 : 0、2、10 及び 20 ppm、1 日 6 時間で 23 日間) 暴露させて、発生毒性試験が実施された。検

体は蒸気化させて全身吸入暴露させた。

本試験において、母動物の 20 ppm 暴露群で体重増加抑制、10 ppm 暴露群で着床後死亡胚の増加により、生存胎児数が減少し、さらに胎児体重の低下も認められたことから、無毒性量は母動物で 10 ppm、胎児で 2 ppm であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 33）

### 1 3. 遺伝毒性試験

ヨウ化メチル原体の細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞（CHO）を用いた *in vitro* 染色体異常試験、*in vitro* 遺伝子突然変異試験及びマウス骨髄細胞を用いた小核試験が実施された。

試験結果は表 40 に示されている。

本試験において、染色体異常試験では構造的染色体異常で陽性を示したが、最大耐量まで処理したマウスを用いた小核試験において陰性であったことから、生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 34~37）

表 40 遺伝毒性試験概要（原体）

試験		対象	投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	15~5,000 µg/7 <sup>レ</sup> ト (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO)	50~250 µg/mL (-S9)、 25~200 µg/mL (+S9)	陽性*
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO)	25~125 µg/mL (-S9)、 25~200 µg/mL (+S9)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞)	25、50、100 mg/kg 体重 (腹腔内投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

\* : 構造的染色体異常の誘発に関しては陽性だが、数的染色体異常の誘発は陰性と判断された。

### 1 4. その他の試験

#### (1) ウサギにおける段階的反复全身吸入暴露による発生毒性試験

ウサギにおける反复全身吸入暴露による発生毒性試験[12. (3)]の結果、20 ppm 投与群で後期吸収胚の増加、平均生存胎児数の減少及び平均胎児体重の低下が認められたので、本剤により発生毒性が誘発される可能性のある妊娠暴露期間を検索する目的で実施した。NZW ウサギ（暴露開始時 6 カ月齢、1 群雌 24 匹）の妊娠 6~28 日に、蒸気化させた検体 20 ppm で、妊娠 6~28、6~14、15~22、

23~24、25~26 及び 27~28 日の間、それぞれの日数で、1 日 6 時間、段階的に反復吸入暴露（全身）させた。

親動物で死亡例は認められず、妊娠 15~22 日に暴露した雌 1 匹が妊娠 28 日に流産した（2 例の後期吸収胚を流出）。この流産は背景データの範囲内の発現頻度であり検体暴露に関連しないと考えられた。20 ppm 妊娠 6~28、23~24 及び 25~26 日の暴露群では検体暴露に関連すると考えられる 1 腹あたりの後期吸収胚の発現率が増加し、そのうち、妊娠 6~28 日暴露群の後期吸収胚の増加は対照群に比較して統計学的に有意であった。発生毒性を誘発する検体の暴露期間は妊娠 23~26 日であることが示唆された。

生存胎児に対しては、検体暴露に関連した所見は見られなかった。

以上の結果により、本剤をウサギの妊娠 6 日から 28 日まで反復吸入暴露（全身）させた場合における母動物に対する検体暴露の影響は認められなかった。また、胎児動物に対して暴露に関連する外表又は内臓の奇形又は発生変異は認められなかった。妊娠 6~28 日の全妊娠期間暴露群及び妊娠 23~24 日ならびに妊娠 25~26 日暴露群には後期吸収胚の増加、着床後吸収胚死亡率の増加、生存胎児数に減少、平均胎児体重の低下が認められ、また、妊娠 6~28 日暴露群では妊娠子宮重量の低下が認められた。これらの所見から本剤の妊娠後期（23~26 日）における暴露は発生毒性を誘発する期間であることが予想された。（参照 38）

## （2）ヨウ化メチルのウサギ胎児の胎児毒性に関するベースライン/吸入暴露併合試験

ウサギにおける胎児毒性に関する作用機序解明試験で用いる母動物及び胎児のヨウ化メチル暴露のバイオマーカー並びに胎児毒性を明らかにすることを目的として本試験が実施された。

NZW 妊娠ウサギ（一群雌 10 匹）に蒸気化させたヨウ化メチル 25 ppm を妊娠 23 日から 24 日まで（2 日間）又は妊娠 23 日から 26 日まで（4 日間）1 日 6 時間反復吸入暴露させた。ベースライン群にはヨウ化メチルの暴露はなされなかった。ウサギにおけるベースライン/吸入暴露試験で認められた毒性所見は表 41 に示されている。

血清中ヨウ化物濃度はヨウ化メチル暴露群でベースライン群の 200~2,000 倍で、4 日暴露群のヨウ化物量は 2 日暴露群の約 2 倍であった。

胎児においては、外表奇形、外表発育変異及び軟組織の奇形は認められなかった。検体暴露群の同一母動物に由来する胎児 6 頭に未発達の腎乳頭が認められたが、統計的有意差はなかった。

胎児甲状腺の重要な発達時期である妊娠 23~26 日において母動物へのヨウ化メチル暴露に伴い胎児血清中のヨウ化物濃度が過度に高まり、胎児血清中 T3 及び T4 値が顕著に低下し、同時にコロイド枯渇を含む胎児甲状腺における組織学的変化が惹起された。また、胎児甲状腺の活性低下の二次的な影響として、胎児血清中の脂質濃度の上昇も認められた。（参照 40）

表 41 ウサギにおけるベースライン/吸入暴露試験で認められた毒性所見

検体暴露群	母動物	胎児
2 日間暴露群	<ul style="list-style-type: none"> <li>・カルシウム濃度低下、PT 延長及び APTT 減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・血液中グルタチオン減少</li> <li>・T.Chol、TG、LDLC 及び HDLC 増加</li> <li>・T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub>減少</li> </ul>
4 日間暴露群	<ul style="list-style-type: none"> <li>・平均体重低下及び摂餌量減少</li> <li>・平均妊娠子宮重量少及び体重増加量抑制</li> <li>・カルシウム濃度低下、PT 延長及び APTT 減少</li> <li>・グルタチオン枯渇(鼻部呼吸上皮)</li> <li>・Hb、MCH 及び MCHC 増加</li> <li>・S-メチルシステイン濃度上昇</li> <li>・肺暗赤色領域</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・血液中グルタチオン減少</li> <li>・T.Chol、TG、LDLC 及び HDLC 増加</li> <li>・T<sub>4</sub>減少</li> <li>・TSH 濃度上昇</li> </ul>

### (3) ヨウ化メチルのウサギにおける胎児毒性に関する作用機序試験

前項にて認められたヨウ化メチルに関連する胎児毒性に関する作用機序を明らかにすることを目的として本試験を実施した。NZW 妊娠ウサギ（交配時 5 カ月齢、一群雌 40 匹）を自然交配させた後、蒸気化させた検体を設定濃度 20 ppm で 1 日 3 又は 6 時間反復吸入暴露（全身）させた。比較物質投与群には、注射用滅菌水に溶解させた比較物質（ヨウ化ナトリウム）81.2 μM を 1 日 2 時間の間隔をおいて 15 分ずつ 4 回静脈注入するか（注入 1 回あたり 20.3 μM）、2 時間の間隔をおいて 15 分ずつ 2 回注入した。

各投与群で認められた毒性所見は表 42 に示されている。

ヨウ化メチルの暴露による一腹あたりの平均後期胎児死亡率の上昇、母体及び胎児血清中ヨウ化物濃度の上昇、ならびにコロイド枯渇ろ胞細胞上皮の肥厚及び上皮細胞質空胞化を含む胎児甲状腺における組織学的変化等から、妊娠 23~26 日の胎児に感受性ウインドウが生じることが示された。妊娠 23~26 日の期間における妊娠母動物への比較物質（ヨウ化ナトリウム）の静脈内注入は、胎児甲状腺の構造及び機能に同一の影響を誘発した。これらの結果から、ヨウ化物はウサギ胎児における視床下部-下垂体-甲状腺軸の崩壊を司る想定原因物質として特定された。

胎児ヘモグロビン中のメチルシステイン付加物濃度の上昇により、一部の未反応のヨウ化メチルが胎児に直接送達される可能性が示唆された。妊娠 23~26 日の期間がウサギ胎児の甲状腺の発生における臨界期であることを考慮に入れれば、高濃度のヨウ化物が視床下部-下垂体-甲状腺軸の崩壊を惹起し、これがウサギ胎児の死亡の作用機序となる可能性が考えられた。（参照 39）

表 42 ウサギにおける胎児毒性に関する作用機序試験で認められた毒性所見

投与群	親動物	胎児
検体暴露群	<ul style="list-style-type: none"> <li>血清中ヨウ化物濃度上昇</li> <li>GSH 濃度減少（肝及び血液）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>血清中ヨウ化物濃度上昇</li> <li>TSH 濃度増加</li> <li>GSH 濃度減少（血液）</li> <li>甲状腺ろ胞細胞の肥大及びコロイドの枯渇</li> </ul>
比較物質投与群	<ul style="list-style-type: none"> <li>血清中ヨウ化物濃度上昇</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>血清中ヨウ化物濃度増加</li> <li>TSH 濃度増加</li> <li>甲状腺ろ胞細胞の肥大及びコロイドの枯渇</li> </ul>

#### (4) ヨウ化メチルの脱ヨウ化酵素に対する影響試験

甲状腺ホルモンの主要な代謝経路での脱ヨウ化酵素反応にヨウ化メチルが及ぼす影響を解明し、甲状腺ホルモンパラメータの変化及び最終的には胎児死亡に至る原因を明らかにすることを目的として本試験が実施された。

##### ① *in vitro* 試験

SD ラットの肝及び腎よりミクロソーム画分を採取し、I 型脱ヨウ化酵素活性試験が実施された。肝及び腎由来酵素とも、50~100 mM の濃度で対照値の約 50%にまで低下し、この抑制は酵素阻害ではなく酵素の不活性化によると考えられた。ラット新生児脳由来の星状膠細胞を培養し、細胞溶解液を用いて II 型脱ヨウ化酵素活性試験が実施された。検体の濃度が 1 mM 以上で酵素活性の低下が認められ、この低下は酵素の不活性化によるもので、I 型酵素活性同様に酵素阻害ではないと考えられた。

##### ② *in vivo* 試験

###### a. ラット

[14. (4)]において、ヨウ化メチルを吸入暴露させたラット(0、25 及び 100 ppm、一群雄 5 匹)の暴露期間終了時に採取された肝(I 型)、腎(I 型)及び脳(II 及び III 型)を用いて脱ヨウ化酵素活性が測定された。

I 型脱ヨウ化酵素活性は、100 ppm 暴露群では肝及び腎において約 40%の統計学的に有意な低下が、25 ppm 暴露群では腎において 15~20%の統計学的に有意な低下が認められた。II 型脱ヨウ化酵素活性は、25 及び 100 ppm の暴露群でそれぞれ約 35 及び約 55%の統計学的に有意な低下が認められた。III 型酵素活性には、いずれの暴露群においても有意な影響は認められなかった。

###### b. ウサギ

[14. (3)]における、ヨウ化メチル吸入暴露群(0、20 ppm、暴露期間：妊娠 23~26 日、一群 5 匹)及びヨウ化ナトリウム静脈内投与群(81.2 µM、投与期間：妊娠 23~26 日、一群 5 匹)の親動物及び胎児より、暴露(投与)期間終了時に採取された肝(I 型)、腎(I 型)、脳(II 型)及び胎盤(III 型、親動物のみ)を用いて脱ヨウ化酵素活性が測定された。



ヨウ化メチルの 20 ppm 暴露群の親動物の腎において I 型酵素活性が統計学的に有意に低下したが、その他の群に影響は認められなかった。II 及び III 型酵素活性も、いずれの群においても影響は認められなかった。

*in vitro* 試験では、酵素の不活化による酵素活性の低下が認められ、*in vivo* 試験では甲状腺機能低下による脱ヨウ化酵素活性低下が認められた。ウサギ胎児の脱ヨウ化酵素活性及び母動物胎盤の III 型脱ヨウ化酵素活性について検討されたが、検体暴露による影響は認められなかったので、吸収胎児の増加と脱ヨウ化酵素活性に関連性はないものと考えられた。（参照 41）

### （5）ラットを用いた 2 日間吸入暴露における毒性発現メカニズム試験

ラットを用いた 90 日間反復吸入毒性試験 [10. (5)] において鼻嗅上皮細胞の病変及び全身性の影響が認められたことから、ヨウ化メチルを吸入暴露させたラットにおける体内毒性動態を評価することを目的として本試験が行われた。SD ラット（一群雄 40～43 匹）を用いた吸入（原体：0、25 及び 100 ppm）暴露による毒性発現メカニズム試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 43 に示されている。

ヨウ化メチルを 25 ppm 以上の濃度でラットに吸入暴露すると、T.Chol 増加（HDL-コレステロール及び非 HDL-コレステロールの増加）及び TG 減少が惹起された。他の暴露に関連した臨床病理学上の変化は軽微であり、有害影響とは考えられなかった。T<sub>3</sub> 及び T<sub>4</sub> 減少ならびに TSH 増加が認められたが、血清中 rT<sub>3</sub> 濃度及び UDPGT 活性に影響は認められなかった。S-メチルシステイン・ヘモグロビン付加体の増加が認められた。組織中 GSH に時間及び濃度依存的な減少が認められた。血清無機ヨウ化物に濃度及び時間依存性の増加が認められた。肺機能検査暴露群の 6 時間血清ヨウ化物濃度は主吸入暴露群の経時的濃度と一致していた。ヨウ化メチルを 25 ppm 以上の濃度で 6 時間吸入暴露したとき、一般的な呼吸数のパターンに対照群との差は認められなかった。（参照 42）

表 43 ラットにおける 2 日間吸入暴露における毒性発現メカニズム試験で認められた毒性所見

投与群	毒性所見
100 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ GGT 増加</li> <li>・ T<sub>3</sub> 及び T<sub>4</sub> 減少</li> </ul>
25 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ T.Chol 増加、TG 減少</li> <li>・ TSH 上昇</li> <li>・ GSH 濃度減少（嗅上皮、呼吸上皮）</li> <li>・ 血清無機ヨウ化物増加</li> </ul>

### （6）ヨウ化メチルのウサギの肺機能に及ぼす影響試験

NZW 妊娠ウサギ（1 群雌 4 匹）に検体を 0 及び 20 ppm で 6 時吸入暴露し、肺機能に及ぼす影響試験が実施された。本試験は、ヨウ化メチルを吸入暴露させ

てウサギにおける体内動態を評価することを目的として実施された。

その結果、呼吸数、1回換気量、毎分換気量、呼吸器刺激症状等の肺機能検査値に異常は認められず、ヨウ化メチルは呼吸刺激性の反応を惹起する作用を有さないことが示唆された。統計学的な有意性は認められなかったものの、ヨウ化メチルの暴露により *S*-メチルシステイン・ヘモグロビン付加体濃度に軽度の増加が認められ、血清無機ヨウ化物濃度には著明な増加が認められた。（参照 43）

### Ⅲ. 食品健康影響評価

追加提出されただいこんを用いた植物体内運命試験等を含む参照に挙げた資料を用いて農薬「ヨウ化メチル」の食品健康影響評価を実施した。

ヨウ化メチルはラット体内で速やかに吸収され、血漿中放射能は経口投与で投与4~6時間後、吸入暴露で暴露0~2時間後にC<sub>max</sub>に達した後、減少した。排泄試験では、尿中半減期が18~23時間、糞中半減期が30~38時間であり、全ての投与群で呼気（炭酸ガス）が主要排泄経路であった。排泄速度は投与量、暴露経路にかかわらず同等であった。主要代謝経路はグルタチオン抱合又はその関連化合物とのメチル化反応であると考えられた。

トマト、いちご及びだいこんを用いた植物体内運命試験において、試験期間を通じてトマト、いちご及びだいこんのいずれからも親化合物は検出されなかった。対照区試料から放射能がわずかに検出されたが、これは処理土壌から大気中に放出された<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>が吸収された結果と考えられた。

メロン、トマト及びくりを用いて、ヨウ化メチルを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。ヨウ化メチルの最高値は、くん蒸処理を4時間行い、ガス抜きを30分間行った後に採取されたくりの0.13 mg/kgであった。

各種毒性試験結果からヨウ化メチル投与による影響は主に甲状腺（ろ胞細胞過形成等）に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体内において問題となる遺伝毒性は認められなかった。発がん性試験において、ラット及びマウスで甲状腺ろ胞細胞腺腫の増加が認められたが、発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各種試験結果から、農作物中の暴露評価対象物質をヨウ化メチル（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量及び最小毒性量は表44に示されている。

表 44 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 <sup>1</sup>
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	0、5、10、25、50	雌雄：5	雌雄：10	雌雄：顎下腺の扁平上 皮化生等
	90 日間 亜急性吸入 毒性試験	0、5、20、70 ppm	雌雄：20 ppm	雌雄：70 ppm	雌雄：嗅上皮細胞の変 性及び呼吸上 皮化生等
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験 (吸入)	0、5、20、60 ppm	雌雄：5 ppm	雌雄：20 ppm	雌雄：甲状腺肥大等  (60 ppm 暴露群の雄 で甲状腺ろ胞細胞腺 腫の増加)
	2 世代 繁殖試験 (吸入)	0、5、20、50 ppm	親動物： P 雄：5 ppm P 雌：5 ppm F <sub>1</sub> 雄：5 ppm F <sub>1</sub> 雌：5 ppm 児動物： F <sub>1</sub> 雄雌：50 ppm F <sub>2</sub> 雄雌：50 ppm	親動物： P 雄：20 ppm P 雌：20 ppm F <sub>1</sub> 雄：20 ppm F <sub>1</sub> 雌：20 ppm 児動物： F <sub>1</sub> 雄雌：— F <sub>2</sub> 雄雌：—	親動物：副腎比重量減 少等 児動物：毒性所見なし  (繁殖能に対する影 響は認められない)
	発生毒性 試験 (吸入)	0、5、20、60 ppm	母動物：20 ppm 胎児：60 ppm	母動物：60 ppm 胎児：—	母動物：体重増加抑 制、摂餌量減 少 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認めら れない)
マウス	90 日間 亜急性 毒性試験	0、133、400、1,200 ppm 雄：0、23.6、65.3、 212.0 雌：0、26.8、79.2、 221.6	雄：— 雌：—	雄：23.6 雌：26.8	雌雄：甲状腺・上皮小 体絶対重量及 び比重量増加 等
	18 カ月間 発がん性 試験	0、60、200、600 ppm 雄：0、8、28、84 雌：0、10、35、100	雄：— 雌：—	雄：8 雌：10	雄：体重増加抑制 雌：甲状腺ろ胞細胞過 形成  (600 ppm 投与群の 雄で甲状腺ろ胞細胞 腺腫及び癌の増加)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 <sup>1</sup>
ウサギ	発生毒性試験 (吸入)	0、2、10、20 ppm	母動物：10 ppm 胎児：2 ppm	母動物：20 ppm 胎児：10 ppm	母動物：体重増加抑制 胎児：生存胎児数減少 (催奇形性は認められない)
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0、1.5、6.0、15	雌雄：1.5	雌雄：6.0	雄：胃潰瘍等 雌：嗅上皮変性等
	1年間 慢性毒性 試験	0、1.5、6.0、12	雌雄：1.5	雌雄：6.0	雌雄：過度の流涎等

ー：最小毒性量は設定できなかった。

1：備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

食品安全委員会は、経口投与により実施された各動物種の毒性試験の無毒性量又は最小毒性量から一日摂取許容量（ADI）を表45のように試算した。

表45 ADI 設定試算比較表

動物種	ADI 設定 根拠資料 (投与方法)	無毒性量又は 最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	安全 係数	安全係数の設定理由	ADI (mg/kg 体重/日)
ラット	90日間 亜急性毒性試験 (強制経口)	5 (無毒性量)	1,000	種差：10 個体差：10 短期間の試験のため：10	0.005
マウス	18カ月間 発がん性試験 (混餌)	8 (最小毒性量)	1,000	種差：10 個体差：10 無毒性量が得られていないため：10	0.008
イヌ	1年間 慢性毒性試験 (カプセル経口)	1.5 (無毒性量)	100	種差：10 個体差：10	0.015

以上の試算結果より、ラットを用いた90日間亜急性毒性試験から算出された0.005 mg/kg 体重/日が最小値であったので、これをADIと設定した。

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

略称	化学名
B	<i>S</i> メチルグルタチオン
C	<i>S</i> メチルシステイン
D	メチルチオピルビン酸
E	<i>S</i> メチルシステイン-オキシド
G	メチルメルカプツール酸 スルフォキシド
H	<i>N</i> (メチルチオアセチル)グリシン
I	メチルチオ酢酸

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
$\alpha$ 2-G 比	$\alpha$ 2-グロブリン比
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ [GPT])
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ [GOT])
$\beta$ -G 比	$\beta$ -グロブリン比
BUN	血液尿素窒素
C <sub>max</sub>	最高濃度
Cre	クレアチン
GGT	$\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ (= $\gamma$ -グルタミルトランスぺプチターゼ [ $\gamma$ -GTP])
Glob	グロブリン
GSH	還元型グルタチオン
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
HDLC	高密度リポタンパク質コレステロール
Ht	ヘマトクリット値
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	半数致死量
LDLC	低密度リポタンパク質コレステロール
Lym	リンパ球数
MCH	平均赤血球ヘモグロブリン量
MCV	平均赤血球容積
Neu	好中球数
PES	抽出後固形成分
PHI	最終使用から収穫までの日数
PL	リン脂質
PLT	血小板数
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数

略称	名称
rT <sub>3</sub>	リバーストリヨードサイロニン
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
T <sub>3</sub>	トリヨードサイロニン
T <sub>4</sub>	サイロキシシン
TAR	総投与（処理）放射能
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
TSH	甲状腺刺激ホルモン
UDPGT	ウリジン二リン酸グルクロニルトランスフェラーゼ
WBC	白血球数



<別紙3：作物残留試験成績>

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年	使用量 (処理方法)	試験圃 場数	回数	PHI (日)	残留値 (mg/kg)	
					最高値	平均値
トマト (施設) [果実] 2002年	500 kg ai/ha (3日間土壌くん蒸)	1	1	64	<0.01	<0.01
				71	<0.01	<0.01
				78	<0.01	<0.01
	500 kg ai/ha (3日間土壌くん蒸)	1	1	66	<0.01	<0.01
				73	<0.01	<0.01
				80	<0.01	<0.01
メロン (施設) [果実] 2002年	300 kg ai/ha (3日間土壌くん蒸)	1	1	104	<0.01	<0.01
	500 kg ai/ha (3日間土壌くん蒸)	1	1	91	<0.01	<0.01
くり (施設) [果実] 2002年	50 g ai/m <sup>3</sup> (容器内密閉 4時間くん蒸)	1	1	0*	0.13	0.11
				1	0.04	0.03
				3	0.03	0.03
				7	0.02	0.02**
くり (施設) [果実] 2005年	50 g ai/m <sup>3</sup> (容器内密閉 4時間くん蒸)	1	1	0*	0.13	0.10
				1	0.04	0.03
				3	0.05	0.04
				7	0.04	0.03
しょうが (露地) [根茎] 2007年	200 kg ai/ha (3日間土壌くん蒸)	1	1	179	<0.01	<0.01
				1	1	195
葉しょうが (露地) [根茎] 2007年	200 kg ai/ha (3日間土壌くん蒸)	1	1	121	<0.01	<0.01
				1	1	134
みょうが (露地) [花穂] 2007年	200 kg ai/ha (3日間土壌くん蒸)	1	1	237	<0.01	<0.01
				1	1	188

\*：4時間くん蒸後ガス抜きを30分行ったのち採取

\*\*：一部に定量限界未満を含むデータの平均を計算する場合は定量限界値を検出したものとして計算し、\*印を付した。

<参照>

- 1 農薬抄録ヨウ化メチル：アリスタ ライフサイエンス株式会社、2006年、未公表
- 2 ヨウ化メチルの雄ラットにおける経口及び吸入投与による比較代謝・動態試験（GLP 対応）：WIL Research Laboratories, Inc.（米国）、2002年、未公表
- 3 ヨウ化メチルの雌ラットにおける経口及び吸入投与による比較代謝・動態試験（GLP 対応）：WIL Research Laboratories, Inc.（米国）、2005年、未公表
- 4 <sup>14</sup>C-ヨウ化メチルのトマトにおける代謝試験（GLP 対応）：Ricerca Biosciences, LLC（米国）、2004年、未公表
- 5 <sup>14</sup>C-ヨウ化メチルのいちごにおける代謝試験（GLP 対応）：Ricerca Biosciences, LLC（米国）、2004年、未公表
- 6 好氣的土壤中運命試験（GLP 対応）：Ricerca, LLC（米国）、2001年、未公表
- 7 土壌吸着性試験（GLP 対応）：Ricerca, LLC（米国）、2001年、未公表
- 8 加水分解運命試験（GLP 対応）：Ricerca, LLC（米国）、2001年、未公表
- 9 緩衝液中光分解運命試験（GLP 対応）：Ricerca, LLC（米国）、2001年、未公表
- 10 自然水中光分解運命試験（GLP 対応）：Ricerca, LLC（米国）、2003年、未公表
- 11 嫌氣的水中運命試験（GLP 対応）：Ricerca, LLC（米国）、2001年、未公表
- 12 土壌残留性試験（GLP 対応）：(財)日本食品分析センター、2003年、未公表
- 13 作物残留性試験成績：(財)日本植物防疫協会研究所、2005年、未公表
- 14 ヨウ化メチルにおける薬理試験（GLP 対応）：株式会社新日本科学、2003年、未公表
- 15 ラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：Springborn Laboratories, Inc.（米国）、2001年、未公表
- 16 マウスにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：Springborn Laboratories, Inc.（米国）、2001年、未公表
- 17 ウサギにおける急性経皮毒性試験（GLP 対応）：Springborn Laboratories, Inc.（米国）、2001年、未公表
- 18 ラットにおける急性吸入毒性試験（GLP 対応）：WIL Research Laboratories, Inc.（米国）、2001年、未公表
- 19 ラットを用いた急性吸入神経毒性試験（GLP 対応）：WIL Research Laboratories, Inc.（米国）、2002年、未公表
- 20 ウサギを用いた皮膚刺激性試験（GLP 対応）：Springborn Laboratories, Inc.（米国）、2001年、未公表
- 21 ウサギを用いた眼刺激性試験（GLP 対応）：Springborn Laboratories, Inc.（米国）、2001年、未公表
- 22 モルモットを用いた皮膚感作性試験（GLP 対応）：Springborn Laboratories, Inc.（米国）、2001年、未公表

- 23 ラットを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : 株式会社新日本科学、2003 年、未公表
- 24 マウスを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : WIL Research Laboratories, Inc. (米国)、2003 年、未公表
- 25 イヌを用いたカプセル投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : WIL Research Laboratories, Inc. (米国)、2002 年、未公表
- 26 ラットを用いた 21 日間反復経皮毒性試験 (GLP 対応) : WIL Research Laboratories, Inc. (米国)、2002 年、未公表
- 27 ラットを用いた 90 日間反復吸入毒性試験 (GLP 対応) : WIL Research Laboratories, Inc. (米国)、2002 年、未公表
- 28 イヌを用いたカプセル投与による 1 年間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : WIL Research Laboratories, Inc. (米国)、2004 年、未公表
- 29 ラットを用いた 1 年間反復吸入毒性及び発がん性併合試験 (GLP 対応) : WIL Research Laboratories, Inc. (米国)、2005 年、未公表
- 30 マウスを用いた飼料混入投与による発がん性試験 (GLP 対応) : WIL Research Laboratories, Inc. (米国)、2005 年、未公表
- 31 ラットを用いた反復吸入暴露による繁殖毒性試験 (GLP 対応) : WIL Research Laboratories, Inc. (米国)、2003 年、未公表
- 32 ラットにおける反復吸入暴露 (全身) による催奇形性試験 (GLP 対応) : WIL Research Laboratories, Inc. (米国)、2002 年、未公表
- 33 ウサギにおける反復吸入暴露 (全身) による催奇形性試験 (GLP 対応) : WIL Research Laboratories, Inc. (米国)、2002 年、未公表
- 34 細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : BioReliance、2001 年、未公表
- 35 チャイニーズハムスターの卵巣由来 CHO 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (GLP 対応) : BioReliance、2001 年、未公表
- 36 チャイニーズハムスターの卵巣由来 CHO 細胞を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験 (GLP 対応) : BioReliance、2001 年、未公表
- 37 マウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : BioReliance、2001 年、未公表
- 38 ウサギにおける段階的反復吸入暴露 (全身) による催奇形性試験 (GLP 対応) : WIL Research Laboratories, Inc. (米国)、2003 年、未公表
- 39 ヨウ化メチルのウサギにおける胎児毒性に関する作用機序試験 (GLP 対応) : WIL Research Laboratories, Inc. (米国)、2005 年、未公表
- 40 ヨウ化メチルのウサギの胎児毒性に関するベースライン/吸入暴露併合試験 (GLP 対応) : WIL Research Laboratories, Inc. (米国)、2005 年、未公表
- 41 ヨウ化メチルの脱ヨウ化酵素に対する影響試験 (非 GLP 対応) : Molecular Endocrinology Laboratory University of Massachusetts Medical School (米国)、2004 年、未公表
- 42 ラットを用いた 2 日間吸入暴露における毒性発現メカニズム (GLP 対応) : E.I. du

Pont de Nemours and Company Haskell<sup>SM</sup> Laboratory for Health and Environmental Sciences、2004年、未公表

- 43 ヨウ化メチルのウサギの肺機能に及ぼす影響試験（GLP 対応）：E.I. du Pont de Nemours and Company Haskell<sup>SM</sup> Laboratory for Health and Environmental Sciences、2004年、未公表
- 44 食品健康影響評価について(平成18年5月23日付け厚生労働省発食安0523第3号)
- 45 ヨウ化メチル 安全性評価資料の追加提出について：アリスタライフサイエンス株式会社、2007年、未公表
- 46 食品、添加物の規格基準(昭和34年厚生省告示第370号)の一部を改正する件(平成21年9月28日付、平成21年厚生労働省告示第422号)
- 47 農薬抄録ヨウ化メチル(くん蒸剤)：アリスタ ライフサイエンス株式会社、平成22年3月17日改訂、一部公表予定
- 48 <sup>14</sup>C-ヨウ化メチルのだいこんにおける代謝試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences(英国)、2009年、未公表
- 49 作物残留試験(しょうが、葉しょうが、みょうが)：(財)日本食品分析センター、2007年、未公表
- 50 食品健康影響評価について(平成22年5月26日付け厚生労働省発食案0526第3号)
- 51 国民栄養の現状－平成10年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2000年
- 52 国民栄養の現状－平成11年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2001年
- 53 国民栄養の現状－平成12年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2002年