

(案)

農薬評価書

ヨウ化メチル

2008年8月19日

食品安全委員会農薬専門調査会

目 次

|                       | 頁  |
|-----------------------|----|
| ○審議の経緯                | 3  |
| ○食品安全委員会委員名簿          | 3  |
| ○食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿 | 3  |
| ○要約                   | 6  |
| <br>                  |    |
| I. 評価対象農薬の概要          | 7  |
| 1. 用途                 | 7  |
| 2. 有効成分の一般名           | 7  |
| 3. 化学名                | 7  |
| 4. 分子式                | 7  |
| 5. 分子量                | 7  |
| 6. 構造式                | 7  |
| 7. 開発の経緯              | 7  |
| <br>                  |    |
| II. 安全性に係る試験の概要       | 8  |
| 1. 動物体内運命試験           | 8  |
| (1) 雄ラットを用いた動物体内運命試験  | 8  |
| ①血中濃度推移               | 8  |
| ②排泄                   | 8  |
| ③排泄（補足試験）             | 9  |
| ④体内分布                 | 10 |
| ⑤代謝物同定・定量             | 11 |
| (2) 雌ラットを用いた動物体内運命試験  | 12 |
| ①血中濃度推移               | 12 |
| ②排泄                   | 13 |
| ③体内分布                 | 14 |
| ④代謝物同定・定量             | 15 |
| 2. 植物体内運命試験           | 16 |
| (1) トマト               | 16 |
| (2) いちご               | 18 |
| 3. 土壌中運命試験            | 20 |
| (1) 好氣的土壌中運命試験        | 20 |
| (2) 土壌吸着試験            | 20 |
| 4. 水中運命試験             | 20 |
| (1) 加水分解試験            | 20 |
| (2) 水中光分解試験（緩衝液）      | 21 |

|   |    |
|---|----|
| (3) 水中光分解試験 (自然水) .....                 | 21 |
| (4) 嫌気的水中運命試験 .....                     | 22 |
| 5. 土壌残留試験 .....                         | 22 |
| 6. 作物残留試験 .....                         | 22 |
| 7. 一般薬理試験 .....                         | 24 |
| 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) .....           | 30 |
| (5) 90日間亜急性吸入毒性試験 (ラット) .....           | 31 |
| 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) .....        | 32 |
| (3) 18ヵ月間発がん性試験 (マウス) .....             | 33 |
| 12. 生殖発生毒性試験 .....                      | 35 |
| (1) 2世代繁殖試験 (ラット) .....                 | 35 |
| (2) 発生毒性試験 (ラット) .....                  | 36 |
| (3) 発生毒性試験 (ウサギ) .....                  | 36 |
| 13. 遺伝毒性試験 .....                        | 36 |
| 14. その他の試験 .....                        | 37 |
| (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 .....   | 37 |
| (2) 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 .....  | 38 |
| (3) 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 |
| (4) ヨウ化メチルのウサギの肺機能に及ぼす影響試験 .....        | 40 |
| 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 |
| ・参照 .....                               | 47 |

<審議の経緯>

- 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 農林水産省より厚生労働省より農薬の登録申請の連絡及び基準設定依頼（新規：トマト、メロン及びびくり）  
2006年 5月 23日 厚生労働大臣より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1~41）  
2006年 5月 25日 第144回食品安全委員会（要請事項説明）（参照43）  
2006年 12月 6日 第7回農薬専門調査会総合評価第一部会（参照44）  
2007年 8月 14日 追加資料受理（参照48）  
2007年 10月 3日 第16回農薬専門調査会総合評価第一部会（参照49）  
2008年 2月 6日 第19回農薬専門調査会総合評価第一部会（参照50）  
2008年 8月 19日 第42回農薬専門調査会幹事会（参照51）

<食品安全委員会委員名簿>

（2006年6月30日まで） （2006年12月20日まで） （2006年12月21日から）  
で）

|             |             |              |
|-------------|-------------|--------------|
| 寺田雅昭（委員長）   | 寺田雅昭（委員長）   | 見上 彪（委員長）    |
| 寺尾允男（委員長代理） | 見上 彪（委員長代理） | 小泉直子（委員長代理*） |
| 小泉直子        | 小泉直子        | 長尾 拓         |
| 坂本元子        | 長尾 拓        | 野村一正         |
| 中村靖彦        | 野村一正        | 畑江敬子         |
| 本間清一        | 畑江敬子        | 廣瀬雅雄**       |
| 見上 彪        | 本間清一        | 本間清一         |

\*：2007年2月1日から

\*\*：2007年4月1日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

（2006年3月31日まで）

|            |       |      |
|------------|-------|------|
| 鈴木勝士（座長）   | 小澤正吾  | 出川雅邦 |
| 廣瀬雅雄（座長代理） | 高木篤也  | 長尾哲二 |
| 石井康雄       | 武田明治  | 林 真  |
| 江馬 眞       | 津田修治* | 平塚 明 |
| 太田敏博       | 津田洋幸  | 吉田 緑 |

\*：2005年10月1日から

(2007年3月31日まで)

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

(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        | 代田眞理子**** | 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 眞        | 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

(2008年4月1日から)

|            |       |      |
|------------|-------|------|
| 鈴木勝士 (座長)  | 佐々木有  | 根本信雄 |
| 林 真 (座長代理) | 代田眞理子 | 平塚 明 |
| 相磯成敏       | 高木篤也  | 藤本成明 |

赤池昭紀  
石井康雄  
泉 啓介  
今井田克己  
上路雅子  
臼井健二  
太田敏博  
大谷 浩  
小澤正吾  
川合是彰  
小林裕子

玉井郁巳  
田村廣人  
津田修治  
津田洋幸  
長尾哲二  
中澤憲一  
永田 清  
納屋聖人  
西川秋佳  
布柴達男  
根岸友恵

細川正清  
堀本政夫  
松本清司  
本間正充  
柳井徳磨  
山崎浩史  
山手丈至  
與語靖洋  
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。

評価に供した試験成績は、動物体内運命（ラット）、植物体内運命（トマト及びいちご）、土壌中運命、水中運命、土壌残留、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）、反復吸入毒性/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）、遺伝毒性試験等である。

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に認められた。催奇形性及び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メカニズムとは考え難く、本剤の評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各試験の無毒性量の最小値はウサギを用いた発生毒性試験の 1.04 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として安全係数 300 で除した 0.0034 mg/kg 体重/日を、一日摂取許容量（ADI）と設定した。

## 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：ヨウ化メチル

英名：iodomethane

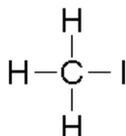
### 4. 分子式

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合物系農薬（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、線虫あるい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。

アリスタライフサイエンス株式会社より農薬取締法に基づく登録申請（トマト、メロン及びくり）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 ( $^{14}\text{C}$ -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 血中濃度推移

SD ラット (一群雄 4 匹) に脱イオン水に溶解した  $^{14}\text{C}$ -ヨウ化メチルを低用量 (1.5 mg/kg 体重) または高用量 (24 mg/kg 体重) で単回経口投与、あるいは低濃度 (25 ppm) または高濃度 (233 ppm) で単回 5.5 時間全身吸入暴露し、血中濃度推移について検討された。

血漿中放射能濃度推移は表 1 に示されている。

経口投与では、血中濃度は投与 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用量に比例し、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、用量による差も殆ど見られなかった。(参照 2)

表 1 血漿中放射能濃度推移

| 投与方法・投与量                       |                       | 経口投与 |      | 全身吸入暴露 |      |
|--------------------------------|-----------------------|------|------|--------|------|
|                                |                       | 低用量  | 高用量  | 低濃度    | 高濃度  |
| $T_{\max}$ (時間)                |                       | 4    | 4    | 2      | 2    |
| $C_{\max}$ ( $\mu\text{g/g}$ ) |                       | 1.03 | 16.1 | 8.54   | 61.9 |
| $T_{1/2}$<br>(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  |

##### ② 排泄

SD ラット (一群雄 4 匹) に  $^{14}\text{C}$ -ヨウ化メチルを低用量または高用量で単回経口投与、あるいは低濃度または高濃度で単回 5.5 時間全身吸入暴露し、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 2、尿、糞及び組織等の回収率及び総回収率は表 3 に示されている。

放射能の排泄速度は投与用量や暴露経路にかかわらず同様に、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、尿中に総投与放射能（TAR）の 29~36%、糞中に 1.4~2.7%TAR しか排泄されなかった。

経口投与における総回収率は、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 2 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 |      |
|------|------|------|--------|------|
|      | 低用量  | 高用量  | 低濃度    | 高濃度  |
| 尿    | 22.3 | 21.4 | 17.8   | 19.5 |
| 糞    | 29.7 | 30.9 | 36.1   | 38.0 |

表 3 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   | 低用量 | 1.7 | 0.65     | 0.24 | 0.13   | 35.0 | 29.1 | 2.7 | 13.1 | 82.6 |
|        | 高用量 | 1.7 | 0.69     | 0.32 | 0.22   | 12.8 | 35.3 | 2.5 | 11.9 | 65.4 |
| 全身吸入暴露 | 低濃度 | 1.6 | 0.60     | 0.35 | 0.12   | 3.0  | 34.7 | 1.6 | 14.4 | 56.3 |
|        | 高濃度 | 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。

### ③排泄（補足試験）

SD ラット（一群雄 3 匹）に  $^{14}\text{C}$ -ヨウ化メチルを 1.0 または 35 mg/kg 体重を単回経口投与、あるいは 21 または 209 ppm で単回全身吸入暴露し、排泄試験の補足試験が実施された。

呼気中への排泄量及びその半減期が表 4、補足試験における回収率及び総回収率が表 5 に示されている。

補足試験では、Carbo-Sorb E を用いたトラップにより捕集率が改善され、炭酸ガスを経由する排泄が正確に評価できた。炭酸ガスはヨウ化メチルの主要な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 時間以内に殆ど排泄された。

補足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。補足試験における尿中及び糞中への排泄は主試験中に採集したデータと一致することから、今回得られた炭酸ガスを経由する排泄は主試験で正確に評価出来なかった低回収率の要因を明らかにした。全ての投与量において炭酸ガスが主要な排泄経路であった。（参照 2）

表 4 呼気中への排泄量及びその半減期（%TAR）

|         | 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（時間） | 5.8          | 5.7         | 6.1    | 6.8     |

表 5 補足試験における回収率及び総回収率（%TAR）

| 投与方法   | 投与量          | 炭酸ガス | 尿*   | 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。

#### ④体内分布

SD ラット（一群雄 4 匹）に  $^{14}\text{C}$ -ヨウ化メチルを低用量または高用量で単回経口投与、あるいは低濃度または高濃度で単回 5.5 時間全身吸入暴露し、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 6 に示されている。

ヨウ化メチル相当物は経口投与 1 時間後または全身吸入暴露後、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あるいは全身吸入暴露 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 6 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       | 低用量 | 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) |
|            | 高用量 | 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<br>暴露 | 低濃度 | 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) |
|            | 高濃度 | 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。

### ⑤代謝物同定・定量

SD ラット (一群雄 4 匹) に <sup>14</sup>C-ヨウ化メチルを低用量または高用量で単回経口投与、あるいは低濃度または高濃度で単回 5.5 時間全身吸入暴露し、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 7 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 及び H であることが確

認められた。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、GSH あるい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 は更に 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 7 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  | 試料中の放射エネルギー | 代謝物                         |
|--------|-----|-------|-------------|-----------------------------|
| 経口投与   | 低用量 | 6~12  | 12.7        | B (8.5)、H (4.2)             |
|        | 高用量 | 6~12  | 16.3        | B (8.3)、H (8.0)             |
|        |     | 12~24 | 7.24        | H (4.6)、B (2.6)、I (+)、C (+) |
| 全身吸入暴露 | 低濃度 | 0~6   | 11.2        | H (5.8)、B (5.4)、I (+)       |
|        |     | 6~12  | 11.6        | H (6.4)、B (5.2)、I (+)       |
|        |     | 12~24 | 6.37        | H (3.4)、B (2.9)、I (+)       |
|        | 高濃度 | 0~6   | 4.91        | B (2.9)、H (2.1)             |
|        |     | 6~12  | 12.1        | H (7.5)、B (4.6)             |
|        |     | 12~24 | 7.31        | H (4.7)、B (2.7)、I (+)、C (+) |

+ : 有

## (2) 雌ラットを用いた動物体内運命試験

### ①血中濃度推移

SD ラット (一群雌 4 匹) に  $^{14}\text{C}$ -ヨウ化メチルを低用量 (1.7 mg/kg 体重) または高用量 (21 mg/kg 体重) で単回経口投与、あるいは低濃度 (24 ppm) または高濃度 (250 ppm) で単回 5.5~6.0 時間全身吸入暴露し、血中濃度推移について検討された。

血漿中放射能濃度推移は表 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で、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 血漿中放射能濃度推移

| 投与方法・投与量                 |              | 経口投与 |      | 全身吸入暴露 |      |
|--------------------------|--------------|------|------|--------|------|
|                          |              | 低用量  | 高用量  | 低濃度    | 高濃度  |
| T <sub>max</sub> (時間)    |              | 4    | 6    | 0      | 2    |
| C <sub>max</sub> (μg/g)  |              | 1.99 | 23.2 | 11.9   | 76.1 |
| T <sub>1/2</sub><br>(時間) | α (4-12 時間)  | 5.7  | 16.2 | 4.3    | 9.3  |
|                          | β(24-168 時間) | 54   | 43   | 56     | 51   |

## ②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または高用量で単回経口投与、低濃度または高濃度で単回 5~6 時間全身吸入暴露し、排泄試験が実施された。投与または暴露後の尿は 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 9 に、投与（暴露）後 168 時間までの尿、糞及び組織等の回収率及び総回収率は表 10 に示されている。

放射能の排泄速度は投与用量や暴露経路にかかわらず同様で、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 9 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 |     |
|------|------|-----|--------|-----|
|      | 低用量  | 高用量 | 低濃度    | 高濃度 |
| 尿    | 23   | 21  | 23     | 21  |
| 糞    | 30   | 32  | 31     | 35  |
| 炭酸ガス | 6.4  | 6.0 | 7.0    | 7.3 |

表 10 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   | 低用量 | 2.1 | 0.80     | 0.23 | 2.9    | 53.5 | 38.2 | 3.2 | 14.0 | 115  |
|        | 高用量 | 2.3 | 0.84     | 0.29 | 1.4    | 73.3 | 43.1 | 3.9 | 14.0 | 139  |
| 全身吸入暴露 | 低濃度 | 1.6 | 0.69     | 0.34 | 2.4    | 40.0 | 33.9 | 2.6 | 14.2 | 95.6 |
|        | 高濃度 | 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。

### ③体内分布

SD ラット（一群雌 4 匹）に  $^{14}\text{C}$ -ヨウ化メチルを低用量または高用量で単回経口投与、低濃度または高濃度で単回 5.5~6 時間全身吸入暴露し、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 11 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か、あるい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殆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、即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、殆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、暴露経路や投与用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 11 主要組織の残留放射能濃度 ( $\mu\text{g/g}$ )

| 投与方法 | 投与量 | $T_{\max}$ 付近 (6 時間後) <sup>1)</sup>   | 最終試料採取時間 <sup>2)</sup>  |
|------|-----|---|---|
| 経口投与 | 低用量 | 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) |

|            |     |   |   |
|------------|-----|---|---|
|            | 高用量 | 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<br>暴露 | 低濃度 | 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)          |
|            | 高濃度 | 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  $T_{max}$  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  $T_{max}$  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。

#### ④代謝物同定・定量

SD ラット（一群雌 4 匹）に  $^{14}C$ -ヨウ化メチルを低用量または高用量で単回経口投与、あるいは低濃度または高濃度で単回 5.5~6 時間全身吸入暴露し、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 12 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、GSH あるい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 は更に C へ代謝され、最終的に  $CO_2$  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 12 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       | 低用量 | 0~6*    | B (+)、C (+)、D (+)、G (+)、H (+)             |
|            |     | 6~12    | B (+)、C (+)、D (+)、G (+)、H (+)             |
|            |     | 12~24*  | B (+)、C (+)、D (+)、G (+)、H (+)             |
|            | 高用量 | 6~12    | B (+)、C (+)、D (+)、E (+)、G (+)、H (+)、I (+) |
|            |     | 12~24** | B (+)、C (+)、D (+)、G (+)、H (+)、I (+)       |
| 全身吸入<br>暴露 | 低濃度 | 0~6***  | B (+)、C (+)、D (+)、G (+)、H (+)、I (+)       |
|            |     | 6~12    | B (+)、C (+)、D (+)、E (+)、G (+)、H (+)、I (+) |
|            | 高濃度 | 6~12    | B (+)、C (+)、D (+)、G (+)、H (+)             |

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

## 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%以下/日となった時点で、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エネルギーが表 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総残留放射能（TRR）の 61.3%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。従って、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量 (%TAR)

| 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、イソプチルアミン、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

$^{14}\text{C}$ -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 以下/日となった時点で、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エネルギーが表 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 TRR 及び親化合物の残留量が表 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親化合物は定量限界未満であった。処理区の成熟果実からは、土壌への処理量の僅か 0.0001% TAR 程度しか見られなかった。対照区の植物体には極僅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。従って、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量 (%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<br>4 週間              | 茎葉部  | 0.006       | <LOD | 1.38        | <LOD |
|                          | 根部   | 0.002       | <LOD | 1.58        | <LOD |
| 移植後<br>8 週間              | 茎葉部  | 0.003       | <LOD | 0.74        | <LOD |
|                          | 根部   | ND          | <LOD | 2.15        | <LOD |
| 1 回目<br>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 | 3.15 |
| でんぷん               | 8.5         | 0.001 | 2.23 |
| 蛋白                 | 12.6        | 0.002 | 3.31 |
| セルロース、ヘミセルロース、ペクチン | 21.3        | 0.003 | 5.60 |

|           |      |       |      |
|-----------|------|-------|------|
| リグニン      | 11.4 | 0.002 | 2.99 |
| 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 | 8.09 |
| 総回収率      | 96.6 | 0.01  | 25.4 |

PES：抽出後固体成分

### 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。

前培養中並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気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の主な運命は揮発であり、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殆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。被験物質が最高濃度である試験管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）及び 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℃ で 7 日間または 25℃ 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℃ 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。メタノールが主な分解物で、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℃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℃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 が検出された。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認められたが僅かであった（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殆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℃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℃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 日後までに 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僅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 20 に示されている。(参照 12)

表 20 土壌残留試験成績 (推定半減期)

| 試験    | 濃度                           | 土壌      | ヨウ化メチル |
|-------|------------------------------|---------|--------|
| 容器内試験 | 500 mg/kg                    | 火山灰・軽埴土 | 0.4 日  |
|       |                              | 風積・砂土   | 0.5 日  |
| 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 日  |
|       |                              | 風積・砂土   | 3.4 日  |

※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

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。結果は表 21 に示されている。ヨウ化メチルの最高値は、くん蒸処理 1 日後のくり (露地・果実) における 0.13 mg/kg であった。(参照 13)

表 21 作物残留試験成績

| 作物名<br>(分析部位)<br>実施年     | 試験<br>圃場<br>数 | 使用量  | 回<br>数 | PHI<br>(日)              | ヨウ化メチル<br>残留値 (mg/kg)   |                         |
|--------------------------|---------------|--|--------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
|                          |               |  |        |                         | 最高値                     | 平均値                     |
| トマト(露地)<br>(果実)<br>2003年 | 2             | 50 kg ai/ha<br>(3日間土壌くん<br>蒸)                  | 1      | 64~66<br>71~73<br>78~80 | <0.01<br><0.01<br><0.01 | <0.01<br><0.01<br><0.01 |
| メロン(施設)<br>(果実)<br>2002年 | 2             | 30~50 kg ai/ha<br>(3日間土壌くん<br>蒸)               | 1      | 91~104                  | <0.01                   | <0.01                   |
| くり(露地)<br>(果実)<br>2002年  | 1             | 50 g ai/10 m <sup>3</sup><br>(容器内密閉4時<br>間くん蒸) | 1      | 1                       | 0.13                    | 0.11                    |
|                          |               |  |        | 3                       | 0.04                    | 0.03                    |
|                          |               |  |        | 7                       | 0.02                    | 0.02*                   |
| くり(露地)<br>(果実)<br>2005年  | 1             |  | 1      | 1                       | 0.13                    | 0.10                    |
|                          |               |  |        | 3                       | 0.04                    | 0.03                    |
|                          |               |  |        | 7                       | 0.04                    | 0.03                    |

\*: 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。

表 21 の作物残留試験の分析値を用いて、ヨウ化メチルを暴露評価対象化合物として食品中から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、申請された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、今回新規申請された全ての適用作物（トマト、メロン及びくり）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もとに行った。

表 22 食品中から摂取されるヨウ化メチルの推定摂取量

| 作物名 | 残留値<br>(mg/kg) | 国民平均<br>(体重: 53.3kg) |                | 小児 (1~6歳)<br>(体重: 15.8kg) |                | 妊婦<br>(体重: 55.6kg) |                | 高齢者 (65歳以上)<br>(体重: 54.2kg) |                |
|-----|----------------|----------------------|----------------|---------------------------|----------------|--------------------|----------------|-----------------------------|----------------|
|     |                | ff<br>(g/人日)         | 摂取量<br>(μg/人日) | ff<br>(g/人日)              | 摂取量<br>(μg/人日) | ff<br>(g/人日)       | 摂取量<br>(μg/人日) | ff<br>(g/人日)                | 摂取量<br>(μg/人日) |
| トマト | 0.01           | 24.3                 | 0.24           | 16.9                      | 0.17           | 24.5               | 0.24           | 18.9                        | 0.19           |
| メロン | 0.01           | 0.4                  | 0.004          | 0.3                       | 0.003          | 0.1                | 0.001          | 0.3                         | 0.003          |

|    |      |     |      |     |      |     |      |     |      |
|----|------|-----|------|-----|------|-----|------|-----|------|
| くり | 0.11 | 0.7 | 0.08 | 1.3 | 0.14 | 0.1 | 0.01 | 0.8 | 0.09 |
| 合計 |      |     | 0.32 |     | 0.31 |     | 0.25 |     | 0.28 |

- ・残留値は、申請されている使用時期・回数のうち各試験区の平均残留値の最大値を用いた。
- ・「ff」：平成 10 年~12 年の国民栄養調査（参照 45~47）の結果に基づく摂取量（g/人/日）
- ・「摂取量」：残留値から求めたヨウ化メチルの推定摂取量（μg/人/日）

## 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 23 に示されている。（参照 14）

表 23 一般薬理試験

| 試験の種類 | 動物種                 | 動物数<br>匹/群 | 投与量<br>(mg/kg 体重)<br>(投与経路)      | 無作用量<br>(mg/kg 体重) | 作用量<br>(mg/kg 体重) | 結果の概要   |
|-------|---------------------|------------|----------------------------------|--------------------|-------------------|---|
| 中枢神経系 | 一般状態<br>ICR<br>マウス  | 雄 5        | 0、12.5、25、<br>50、100、200<br>(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<br><br>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<br>ICR<br>マウス | 雄 10       | 0、12.5、25、<br>50、100<br>(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、<br>動脈 pH、<br>動脈血酸素分<br>圧、<br>動脈血炭酸ガ<br>ス分圧、<br>ヘモグロビン<br>酸素飽和度 | ビーグル<br>犬 | 雄 3 | 0、15、30、60<br>(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、<br>心拍数、<br>心電図  | ビーグル<br>犬 | 雄 3 | 0、15、30、60<br>(十二指腸内)        | 15   | 30 | 影響なし  |
| 腎機能     | 尿量、<br>尿比重、<br>尿中電解質<br>濃度、<br>排泄量                                  | SD ラット    | 雄 8 | 0、12.5、25、<br>50、100<br>(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<br><br>100 mg/kg 体重投与群で尿中ナトリウム増加 |

## 8. 急性毒性試験

### (1) 急性毒性試験

SD ラット、ICR マウス及び NZW ウサギを用いた急性経口毒性試験、急性経皮毒性及び急性吸入毒性試験が実施された。

各試験の結果は表 24 に示されている。(参照 15~18)

表 24 急性毒性試験成績概要 (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<br>(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<br><br>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 |

|    |                        |                         |        |  |
|----|------------------------|-------------------------|--------|--|
|    | ICR マウス<br>(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<br>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 |
| 経皮 | NZW ウサギ<br>(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<br>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<br>(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<br>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   |
|    |                        | 691                     | 691    |  |

## (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。

各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。

本試験において、100 ppm 以上暴露群雌雄で自律神経系、中枢神経系興奮性、中枢神経系活性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 以上暴露群雌雄に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 25 急性神経毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

| 投与群     | 雄  | 雌  |
|---------|--|--|
| 400 ppm | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 流涎</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 頭部下垂座位</li> <li>・ 眼瞼下垂</li> <li>・ 流涎</li> </ul> |

|            |  |  |
|------------|--|--|
|            |  | <ul style="list-style-type: none"> <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>・ロッタロード運動協調性の低下</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>・ロッタロード運動協調性の低下</li> <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 ウサギを用いた皮膚刺激性試験及び眼一次刺激性試験が実施されており、ヨウ化メチルに中程度の皮膚刺激性が認められ、非常に強い眼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 26 に示されている。

50 mg/kg 体重/日投与群雌で死亡が 4 例確認された。死亡した 4 例中 2 例から腹腔内臓器の癒着、腺胃粘膜の黒色巣及び胸腺の暗赤色化が観察され、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みられた。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あるい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 26 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、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<br>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、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<br>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 27 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 27 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<br>(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 28 に示されている。

1,200 ppm 投与群雄で脳比重量<sup>1</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 以上投与群雌雄で甲状腺・上皮小体絶対重量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>1</sup> 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

表 28 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・上皮小体絶対重量、比重量</li> <li>・甲状腺ろ胞内コロイドの貯留増加</li> <li>・ろ胞上皮細胞の菲薄化</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・甲状腺・上皮小体絶対重量、比重量</li> <li>・甲状腺ろ胞内コロイドの貯留増加</li> <li>・ろ胞上皮細胞の菲薄化</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 29 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 29 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、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・髓質境界域の赤色化</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、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囊胞の増加（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>・胃の潰瘍、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 30 に示されている。

試験期間中に 300 及び 1,000 mg/kg 体重投与群雄に死亡、あるい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、二次的変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 30 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、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、アントニー角質化、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、Lym 減少</li> <li>・ PLT、Neu 増加</li> <li>・ APTT 短縮</li> <li>・ Glob、BUN、ALP、クロール、ナトリウム、AST 増加</li> <li>・ Alb、A/G 比減少、TG 減少傾向</li> <li>・ ALT 増加傾向</li> <li>・ 脳、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、精囊の小型化</li> <li>・ 胃の糜爛</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 浮腫、亀裂、痂皮、皮膚剥脱、アントニー角質化、皮下出血</li> <li>・ RBC、Hb、Ht、Lym 減少</li> <li>・ Neu 増加</li> <li>・ Alb、A/G 比、TG の減少</li> <li>・ 副腎比重量増加</li> <li>・ 子宮、卵巣比重量低下</li> <li>・ 痂皮形成、肥厚、発赤</li> </ul> |

|                     |  |             |
|---------------------|--|-------------|
|                     | ・精囊または前立腺の腺分泌低下、<br>炎症、腫脹に伴う尿路閉塞、水腎<br>症（死亡動物） |             |
| 30 mg/kg 体重/日<br>以上 | ・皮膚の剥脱・壊死、角化亢進、上<br>皮過形成                       | ・角化亢進、上皮過形成 |

### (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。

各投与群で認められた毒性所見は表 31 に示されている。

本試験において、70 ppm 暴露群雌雄で嗅上皮細胞の変性及び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 31 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

| 投与群       | 雄  | 雌                                       |
|-----------|--|---|
| 70 ppm    | ・体重増加抑制、摂餌量減少<br>・T.Chol 増加<br>・嗅上皮細胞の変性、呼吸上皮化生、嗅粘膜変性/再生 | ・T.Chol 増加<br>・嗅上皮細胞の変性、呼吸上皮化生、嗅粘膜変性/再生 |
| 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 32 に示されている。すべ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/日以上投与群雌雄で過度の流涎等が認められたことから、無毒性量は 1.5 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 28）

表 32 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                                  |
|---------------------|----------------------------------|------------------------------------|
| 12.0 mg/kg 体重/<br>日 | ・ PLT 増加<br>・ Alb 減少<br>・ 肝比重量増加 | ・ Alb、A/G 比、TP、カルシウム減少<br>・ 肝比重量増加 |

|                      |  |   |
|----------------------|--|---|
|                      | <ul style="list-style-type: none"> <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>・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<br>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20ppm暴露群]、雌雄各20匹[60ppm暴露群])を用いた全身吸入(原体:0、5、20及び60ppm)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)]。

各投与群で認められた毒性所見及び甲状腺での毒性所見は表33及び34に示されている。

本試験において、20ppm以上暴露群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5ppmであると考えられた。60ppm暴露群雌雄において甲状腺ろ胞細胞腫瘍が認められた。(参照29)

表33 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

| 暴露群    | 雄  | 雌  |
|--------|--|--|
| 60 ppm | <ul style="list-style-type: none"> <li>・甲状腺ろ胞細胞腫瘍(腺腫及び腺癌)</li> <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> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・甲状腺ろ胞細胞腫瘍(腺腫及び腺癌)</li> <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> </ul> |

|           |   |   |
|-----------|---|---|
|           | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 膵液腺腺房細胞萎縮</li> <li>・ 甲状腺ホルモン T<sub>4</sub>、rT<sub>3</sub>、TSH 増加</li> </ul>      | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 膵液腺腺房細胞萎縮</li> <li>・ 甲状腺ホルモン T<sub>4</sub>、rT<sub>3</sub>、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 34 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた甲状腺での毒性所見

| 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  |
|            | ろ胞細胞非腫瘍性病変の合計 | 1/60 | 7/60 | 5/60 | 29/70    | 0/60 | 5/60 | 3/60 | 14/70 |
| 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<0.001、\* : 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 ヶ月間発がん性試験（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 35 参照）投与による 18 ヶ月間発がん性試験が実施された。

表 35 18 ヶ月間発がん性試験（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<br>(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及び甲状腺での毒性所見は表 36 及び 37 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、ろ胞細胞の過形成及び腺腫/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。

本試験において、60 ppm 以上投与群雄で体重増加抑制、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。また、600 ppm 投与群雄の甲状腺においてろ胞細胞腺腫及び癌の合計が増加した。雌では腫瘍性変化の増加は認められなかった。(参照 30)

表 36 18 ヶ月発がん性試験 (マウス) で認められた毒性所見

| 投与群           | 雄   | 雌   |
|---------------|---|---|
| 600 ppm       | <ul style="list-style-type: none"> <li>甲状腺ろ胞上皮細胞過形成</li> <li>甲状腺ろ胞細胞過形成</li> <li>甲状腺ろ胞細胞腺腫/癌</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>摂餌量減少</li> </ul>   |
| 200 ppm<br>以上 | <ul style="list-style-type: none"> <li>摂餌量減少</li> <li>咽頭・食道・前胃角化亢進</li> </ul>                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制</li> <li>甲状腺ろ胞上皮細胞過形成*</li> <li>咽頭・食道・前胃角化亢進</li> </ul> |
| 60 ppm<br>以上  | <ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>甲状腺ろ胞細胞過形成**</li> </ul>  |

\*甲状腺ろ胞上皮細胞過形成：甲状腺ろ胞間の細胞巣に認められた変化。

\*\*甲状腺ろ胞細胞過形成：ろ胞を形成する上皮細胞の細胞数増加を意味し、そのろ胞にはしばしば変色 (灰色) したコロイドが観察された。

表 37 18 ヶ月間発がん性試験 (マウス) で認められた甲状腺での毒性所見

| 性別         |                   | 雄    |      |      |       | 雌    |       |       |       |
|------------|-------------------|------|------|------|-------|------|-------|-------|-------|
| 暴露濃度 (ppm) |                   | 0    | 60   | 200  | 600   | 0    | 60    | 200   | 600   |
| 所見         |                   |      |      |      |       |      |       |       |       |
| 非腫瘍性       | ろ胞上皮細胞過形成         | 0/50 | 4/50 | 2/50 | 8/50  | 1/50 | 2/50  | 5/50  | 5/50  |
|            | ろ胞細胞過形成           | 0/50 | 1/50 | 3/50 | 6/50  | 1/50 | 25/50 | 22/50 | 26/50 |
|            | ろ胞細胞<br>非腫瘍性病変の合計 | 0/50 | 5/50 | 5/50 | 14/50 | 2/50 | 27/50 | 27/50 | 31/50 |

|     |             |      |      |      |      |      |      |      |      |
|-----|-------------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 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

B：良性腫瘍、M：悪性腫瘍

【委員より】

ろ胞上皮細胞過形成とろ胞細胞過形成は同一所見と思われませんが、その違いはどのなかのでしょうか？

【事務局より】

農薬抄録を参考にして、脚注を加えました。

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)~(2)]。

各投与群で認められた毒性所見は表 38 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 世代雄で胸腺比重量増加、50 ppm 暴露群 P 世代雌で体重増加抑制等、20 ppm 以上暴露群 F<sub>1</sub> 世代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、無毒性量は親動物雌雄とも 5 ppm、児動物で 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 38 2 世代繁殖試験 (ラット) で認められた毒性所見

|     | 投与群    | 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<br>以上 | ・胸腺比重量増<br>加 | 20 ppm 以下毒<br>性所見なし | ・胸腺比重量増<br>加 | ・摂餌量減少<br>・副腎比重量減<br>少 |
|             | 5 ppm        | 毒性所見なし       |                     | 毒性所見なし       | 毒性所見なし                 |
| 児<br>動<br>物 | 50 ppm<br>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 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 39 に示されている。

染色体異常試験では、構造的染色体異常の誘発は陽性であるが、数的染色体異常の誘発は陰性で、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 39 遺伝毒性試験結果概要

| 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><br>(TA98、TA100、<br>TA1535、TA1537 株)<br><i>Escherichia coli</i><br>(WP2 $uvrA$ 株) | 15~5,000 $\mu\text{g}/7^\circ\text{レ}$ ト (+/-S9)                               | 陰性  |
|                 | 染色体異常試験   | チャイニーズハムス<br>ター 卵 巢 由 来 細 胞<br>(CHO)   | 50~250 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (-S9) 、<br>25~200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (+S9) | 陰性* |
|                 | 遺伝子突然変異試験 | チャイニーズハムス<br>ター 卵 巢 由 来 細 胞<br>(CHO)   | 25~125 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (-S9) 、<br>25~200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (+S9) | 陰性  |
| <i>in vivo</i>  | 小核試験      | ICR マウス (骨髄細胞)   | 25、50、100 $\text{mg}/\text{kg}$ 体重<br>(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 ヶ月齢、1 群雌 24 匹)の妊娠 6~28 日に、蒸気化させた検体の 20 ppm を、妊娠 6~28 日、6~14 日、15~22 日、23~24 日、25~26 日及び 27~28 日の間、それぞれの日数で、1 日 6 時間、段階的に反复吸入暴露(全身)させた。

親動物で死亡例は認められず、妊娠 15~22 日に暴露した雌親 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 日、23~24 日及び 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 腹当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または内臓の奇形また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 日並びに妊娠 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 ヶ月齢、1 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 時間あるいは 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  $\mu\text{M}$  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 回当たり 20.3  $\mu\text{M}$ ）、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 40 に示されている。

ヨウ化メチルの暴露による一腹当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 日から 26 日の胎児に感受性ウィ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 40 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>                       |

### (3) 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を行った。SD ラット雄を用いた吸入（原体：0、25 及び 100 ppm）投与による 2 日間吸入暴露におけ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 41 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）、TG 減少を惹起した。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>4</sub> 及び T<sub>3</sub> 減少、TSH 増加が認められたが、血清中 rT<sub>3</sub> 濃度及び UDP-グルクロニルトランスフェラーゼ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、全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 40）

表 41 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> </ul>                                   |

|  |  |
|--|--|
|  | <ul style="list-style-type: none"> <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> |
|--|--|

**（４）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、毎分換気量及び呼吸器刺激症状など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 41）

### III. 食品健康影響評価

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  $C_{max}$  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 GSH また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。

トマト及びいちご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及びいちご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僅かに検出されたが、これは処理土壌から大気中に放出された  $^{14}CO_2$  が吸収された結果と考えられた。

ヨウ化メチルを分析対象化合物としたメロン、トマト及びくりにおける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 1 日後のくり（露地・果実）における 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に認められた。催奇形性及び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メカニズムとは考え難く、本剤の評価に当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 42 に示されている。

表 42 各試験における無毒性量及び最小毒性量

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

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

－：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。

食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験の無毒性量の最小値はウサギを用いた発生毒性試験の 1.04 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として安全係数 300 (3×100：吸入暴露時のヨウ化メチル吸収率は、経口投与時の約 1/3 となるため 300 とした。) で除した 0.0034 mg/kg 体重/日を、一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

|              |                               |
|--------------|-------------------------------|
| ADI          | 0.0034 mg/kg 体重/日             |
| (ADI 設定根拠資料) | 発生毒性試験                        |
| (動物種)        | ウサギ                           |
| (期間)         | 23 日間                         |
| (投与方法)       | 反復吸入暴露                        |
| (無毒性量)       | 1.04 mg/kg 体重/日 <sup>注)</sup> |
| (安全係数)       | 300                           |

注) ウサギの呼吸量を 1,440 L/日、ウサギの体重を 4 kg とする (医薬審第 307 号) と次式によって総投与量 (mg/kg 体重/日) に換算される。

総投与量 (mg/kg 体重/日) = 暴露濃度 (mg/L) × 1,000 L/m<sup>3</sup> × 0.36 m<sup>3</sup>/kg 体重/日 × 暴露時間/24 時間

**【委員より】**

ウサギの吸入試験をわざわざ使わなくても、イヌの 1 年間慢性毒性試験 でよいのでは？

## ＜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              | 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<br>(=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<br>(=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<br>(= $\gamma$ -グルタミルトランスぺプチターゼ [ $\gamma$ -GTP]) |
| Glob             | グロブリン  |
| GSH              | グルタチオン (還元型)   |
| Hb               | ヘモグロビン (血色素量)  |
| 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  |
| 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   |
| RBC              | 赤血球数   |
| rT3              | リバーストリヨードチロニン  |
| 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  |
| WBC              | 白血球数       |

<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 動物体内運命試験(ラット(雄))：WIL Research Laboratories, Inc.(米国)、2002、未公表 (GLP 対応) (資料 MA-1)
- 3 動物体内運命試験(ラット(雌))：WIL Research Laboratories, Inc.(米国)、2005、未公表 (GLP 対応) (資料 MA-2)
- 4 植物体内運命試験(トマト)：Ricerca Biosciences, LLC (米国)、2004、未公表 (GLP 対応) (資料 MP-1)
- 5 植物体内運命試験(いちご)：Ricerca Biosciences, LLC (米国)、2004、未公表 (GLP 対応) (資料 MP-2)
- 6 好氣的土壤中運命試験：Ricerca, LLC (米国)、2001、未公表 (GLP 対応) (資料 MS-1)
- 7 土壌吸着性試験：Ricerca, LLC (米国)、2001、未公表 (GLP 対応) (資料 SAB)
- 8 加水分解運命試験：Ricerca, LLC (米国)、2001、未公表 (GLP 対応) (資料 WD-1)
- 9 水中光分解運命試験(緩衝液)：Ricerca, LLC (米国)、2001、未公表 (GLP 対応) (資料 WD-2)
- 10 水中光分解運命試験(自然液)：Ricerca, LLC (米国)、2003、未公表 (GLP 対応) (資料 WD-3)
- 11 嫌氣的水中運命試験：Ricerca, LLC (米国)、2001、未公表 (GLP 対応) (資料 WD-4)
- 12 土壌残留性試験：(財)日本食品分析センター、2003、未公表 (GLP 対応) (資料 SR)
- 13 作物残留性試験(メロン、トマト、くり)：(財)日本植物防疫協会研究所、2005、未公表 (資料 CR)
- 14 生体機能影響試験(ラット、マウス、イヌ)：株式会社新日本科学、2003、未公表 (GLP 対応) (資料 PH-1)
- 15 急性経口毒性試験(ラット)：Springborn Laboratories, Inc.(米国)、2001、未公表 (GLP 対応) (資料 A-1)
- 16 急性経口毒性試験(マウス)：Springborn Laboratories, Inc.(米国)、2001、未公表 (GLP 対応) (資料 A-2)
- 17 急性経皮毒性試験(ウサギ)：Springborn Laboratories, Inc.(米国)、2001、未公表 (GLP 対応) (資料 A-3)
- 18 急性吸入毒性試験(ラット)：WIL Research Laboratories, Inc.(米国)、2001、未公表 (GLP 対応) (資料 A-4)
- 19 急性吸入神経毒性試験(ラット)：WIL Research Laboratories, Inc.(米

- 国)、2002、未公表 (GLP 対応) (資料 NA-1)
- 20 皮膚刺激性試験 (ウサギ) : Springborn Laboratories, Inc. (米国)、2001、未公表 (GLP 対応) (資料 I-1)
- 21 眼刺激性試験 (ウサギ) : Springborn Laboratories, Inc. (米国)、2001、未公表 (GLP 対応) (資料 I-2)
- 22 皮膚感作性試験 (モルモット) : Springborn Laboratories, Inc. (米国)、2001、未公表 (GLP 対応) (資料 S-1)
- 23 90 日間反復経口投与毒性試験 (ラット) : 株式会社新日本科学、2003、未公表 (GLP 対応) (資料 SA-1)
- 24 90 日間反復経口投与毒性試験 (マウス) : WIL Research Laboratories, Inc. (米国)、2003、未公表 (GLP 対応) (資料 SA-2)
- 25 90 日間反復経口投与毒性試験 (イヌ) : WIL Research Laboratories, Inc. (米国)、2002、未公表 (GLP 対応) (資料 SA-3)
- 26 21 日間反復経皮毒性性試験 (ラット) : WIL Research Laboratories, Inc. (米国)、2002、未公表 (GLP 対応) (資料 SD-1)
- 27 90 日間反復吸入毒性試験 (ラット) : WIL Research Laboratories, Inc. (米国)、2002、未公表 (GLP 対応) (資料 SI-1)
- 28 1 年間反復経口投与毒性試験 (イヌ) : WIL Research Laboratories, Inc. (米国)、2004、未公表 (GLP 対応) (資料 C-1)
- 29 1 年間反復吸入毒性 / 発がん性併合試験 (ラット) : WIL Research Laboratories, Inc. (米国)、2005、未公表 (GLP 対応) (資料 C-3)
- 30 発がん性試験 (ラット) : WIL Research Laboratories, Inc. (米国)、2005、未公表 (GLP 対応) (資料 C-2)
- 31 繁殖毒性試験 (ラット) : WIL Research Laboratories, Inc. (米国)、2003、未公表 (GLP 対応) (資料 R-1)
- 32 催奇形性試験 (吸入) (ラット) : WIL Research Laboratories, Inc. (米国)、2002、未公表 (GLP 対応) (資料 R-2)
- 33 催奇形性試験 (吸入) (ウサギ) : WIL Research Laboratories, Inc. (米国)、2002、未公表 (GLP 対応) (資料 R-3)
- 34 復帰突然変異試験 (細菌) : BioReliance、2001、未公表 (GLP 対応) (資料 MU-1)
- 35 染色体異常試験 (動物細胞) : BioReliance、2001、未公表 (GLP 対応) (資料 MU-2)
- 36 遺伝子突然変異試験 (動物細胞) : BioReliance、2001、未公表 (GLP 対応) (資料 MU-3)
- 37 小核試験 (マウス) : BioReliance、2001、未公表 (GLP 対応) (資料 MU-4)
- 38 催奇形性試験 (段階的吸入暴露) : WIL Research Laboratories, Inc. (米国)、2003、未公表 (GLP 対応) (資料 R-4)

- 39 胎児毒性に関する作用機序試験(ウサギ) : WIL Research Laboratories, Inc. (米国)、2005、未公表 (GLP 対応) (資料 O-3)
- 40 毒性発現メカニズム試験 (ラット) : E.I. du Pont de Nemours and Company Haskell<sup>SM</sup> Laboratory for Health and Enviromental Sciences、2004 年、未公表 (GLP 対応) (資料 O-5)
- 41 肺機能影響試験 (ウサギ) : E.I. du Pont de Nemours and Company Haskell<sup>SM</sup> Laboratory for Health and Enviromental Sciences、2004 年、未公表 (GLP 対応) (資料 O-6)
- 42 食品健康影響評価について  
(URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-methylodomethane-180523.pdf>)
- 43 第 144 回食品安全委員会  
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai144/index.html>)
- 44 第 7 回農薬専門調査会総合評価部会第一部会  
(URL : [http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou1\\_dai7/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou1_dai7/index.html))
- 45 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
- 46 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
- 47 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
- 48 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
- 49 第 16 回農薬専門調査会総合評価第一部会  
(URL : [http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou1\\_dai16/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou1_dai16/index.html))
- 50 第 19 回農薬専門調査会総合評価第一部会  
(URL : [http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou1\\_dai19/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou1_dai19/index.html))
- 51 第 42 回農薬専門調査会幹事会  
(URL : )