

農薬第二専門調査会における審議結果について

1. 審議結果

厚生労働大臣から食品安全委員会に求められたヨウ化メチルに係る食品健康影響評価（令和4年3月23日付け厚生労働省発生食0323第6号）については、令和4年4月20日に開催された第19回農薬第二専門調査会、令和4年8月5日に開催された第21回農薬第二専門調査会及び令和6年1月31日に開催された第29回農薬第二専門調査会において審議され、審議結果（案）がとりまとめられた。

2. ヨウ化メチルに係る食品健康影響評価についての意見・情報の募集について

上記品目に関する「審議結果（案）」を食品安全委員会ホームページ等に公開し、意見・情報を募集する。

1) 募集期間

令和6年6月4日（火）開催の食品安全委員会（第941回会合）の翌日の令和6年6月5日（水）から令和6年7月4日（木）までの30日間。

2) 受付体制

電子メール（ホームページ上）、ファックス及び郵送

3) 意見・情報提供等への対応

いただいた意見・情報等を取りまとめ、農薬第二専門調査会の座長の指示のもと、必要に応じて専門調査会を開催し、審議結果を取りまとめ、食品安全委員会に報告する。

(案)

農薬評価書

ヨウ化メチル

(第3版)

令和6年（2024年）6月

食品安全委員会農薬第二専門調査会

目 次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	4
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	5
○ 食品安全委員会農薬第二専門調査会専門委員名簿.....	7
○ 要 約.....	8
I. 評価対象農薬の概要.....	10
1. 用途.....	10
2. 有効成分の一般名.....	10
3. 化学名.....	10
4. 分子式.....	10
5. 分子量.....	10
6. 構造式.....	10
7. 物理的・化学的性状.....	10
8. 開発の経緯.....	11
II. 安全性に係る試験の概要.....	12
1. 土壌中動態試験.....	12
(1) 好氣的土壌中動態試験.....	12
(2) 土壌吸着試験.....	12
2. 水中動態試験.....	12
(1) 加水分解試験.....	12
(2) 水中光分解試験.....	13
(3) 嫌氣的水中動態試験.....	13
3. 土壌残留試験.....	13
4. 植物における代謝及び残留試験.....	14
(1) 植物代謝試験.....	14
(2) 作物残留試験.....	18
(3) 推定摂取量.....	19
5. 動物体内動態試験.....	19
(1) 雄ラットを用いた動物体内動態試験.....	19
(2) 雌ラットを用いた動物体内動態試験.....	24
6. 急性毒性試験等.....	28
(1) 急性毒性試験（経口投与）.....	28
(2) 一般薬理試験.....	31
7. 亜急性毒性試験.....	33

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)	33
(2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)	33
(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)	34
8. 慢性毒性試験及び発がん性試験	35
(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)	35
(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	36
(3) 18 か月間発がん性試験 (マウス)	37
9. 神経毒性試験	38
(1) 急性神経毒性試験 (ラット)	38
10. 生殖発生毒性試験	39
(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)	39
(2) 発生毒性試験 (ラット)	40
(3) 発生毒性試験 (ウサギ)	40
11. 遺伝毒性試験	40
12. 経皮投与、吸入ばく露等試験	41
(1) 急性毒性試験 (経皮投与、腹腔内投与及び吸入ばく露)	41
(2) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	42
(3) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)	42
(4) 90 日間亜急性吸入毒性試験 (ラット)	43
13. その他の試験	44
(1) ウサギにおける段階的反復全身吸入ばく露による発生毒性試験	44
(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/吸入ばく露併合試験	44
(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	45
(4) ヨウ化メチルの脱ヨウ化酵素に対する影響試験	46
(5) ラットを用いた 2 日間吸入ばく露における毒性発現メカニズム試験	47
(6) ヨウ化メチルのウサギの肺機能に及ぼす影響試験	48
III. 食品健康影響評価	49
・別紙 1 : 代謝物/分解物略称	57
・別紙 2 : 検査値等略称	58
・別紙 3 : 作物残留試験成績	60
・別紙 4 : 推定摂取量	62
・参照	63

＜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値設定依頼（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）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照46）
- 2009年 9月 28日 残留農薬基準告示（参照47）

－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値設定依頼（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48～51）
- 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）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照55）
- 2011年 12月 27日 残留農薬基準告示（参照56）

－第3版関係－

- 2021年 3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値設定依頼（適用拡大：ブロッコリー、アスパラガス等）

2022年 3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（厚生労働省発生食 0323 第 6 号）、関係書類の
 接受（参照 57～61）

2022年 3月 29日 第 853 回食品安全委員会（要請事項説明）

2022年 4月 20日 第 19 回農薬第二専門調査会

2022年 6月 10日 追加資料受理（参照 63）

2022年 7月 13日 追加資料受理（参照 64）

2022年 8月 5日 第 21 回農薬第二専門調査会

2023年 11月 22日 追加資料受理（参照 65）

2024年 1月 31日 第 29 回農薬第二専門調査会

2024年 3月 21日 追加資料受理（参照 69）

2024年 6月 4日 第 941 回食品安全委員会（報告）

<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)	(2009年6月30日まで)
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

(2011年1月6日まで)	(2012年6月30日まで)
小泉直子（委員長）	小泉直子（委員長）
見上 彪（委員長代理*）	熊谷 進（委員長代理*）
長尾 拓	長尾 拓
野村一正	野村一正
畑江敬子	畑江敬子
廣瀬雅雄	廣瀬雅雄
村田容常	村田容常

*：2009年7月9日から

*：2011年1月13日から

(2021年7月1日から)
 山本茂貴（委員長）

浅野 哲 (委員長代理 第一順位)
 川西 徹 (委員長代理 第二順位)
 脇 昌子 (委員長代理 第三順位)
 香西みどり
 松永和紀
 吉田 充

<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)	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

(2010年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)	佐々木有	平塚 明
林 真 (座長代理)	代田眞理子	藤本成明
相磯成敏	高木篤也	細川正清
赤池昭紀	玉井郁巳	堀本政夫
石井康雄	田村廣人	本間正充
泉 啓介	津田修治	松本清司
今井田克己	津田洋幸	柳井徳磨
上路雅子	長尾哲二	山崎浩史
臼井健二	中澤憲一*	山手丈至
太田敏博	永田 清	與語靖洋
大谷 浩	納屋聖人	義澤克彦**
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	
三枝順三***	根本信雄	

* : 2009年1月19日まで
** : 2009年4月10日から
*** : 2009年4月28日から

(2012年3月31日まで)

納屋聖人 (座長)	佐々木有	平塚 明
林 真 (座長代理)	代田眞理子	福井義浩
相磯成敏	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清
浅野 哲**	田村廣人	堀本政夫
石井康雄	津田修治	本間正充
泉 啓介	津田洋幸	増村健一**
上路雅子	長尾哲二	松本清司
臼井健二	永田 清	柳井徳磨
太田敏博	長野嘉介*	山崎浩史
小澤正吾	西川秋佳	山手丈至
川合是彰	布柴達男	與語靖洋
川口博明	根岸友恵	義澤克彦

栗形麻樹子***
小林裕子
三枝順三

根本信雄
八田稔久

吉田 緑
若栗 忍

* : 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

*** : 2011年6月23日から

<食品安全委員会農薬第二専門調査会専門委員名簿>

(2022年3月31日まで)

浅野 哲* (座長)	篠原厚子
赤池昭紀 (座長**)	清家伸康
平塚 明 (座長代理)	田中徹也
稲見圭子	豊田武士
佐藤順子***	中塚敏夫

野村崇人
藤本成明
森田 健

* : 2021年6月30日まで

** : 2021年7月5日から

*** : 2021年8月4日から

(2024年3月31日まで)

堀本政夫 (座長)
平塚 明 (座長代理 第一順位)
豊田武士 (座長代理 第二順位)
稲見圭子
金田勝幸*
佐藤順子
篠原厚子

清家伸康
田中徹也
中塚敏夫
野村崇人
藤本成明
森田 健

* : 2023年10月1日から

(2024年4月1日から)

堀本政夫 (座長)	金田勝幸
義澤克彦 (座長代理)	佐藤順子
安部賀央里	田中徹也
稲見圭子	野村崇人

藤本成明
安彦行人
山折 大

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、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。第3版の改訂に当たっては、厚生労働省から、作物残留試験（ブロッコリー、アスパラガス等）の成績等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、植物代謝（トマト、いちご等）、作物残留、動物体内動態（ラット）、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）、急性神経毒性（ラット）、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。

ウサギを用いた発生毒性試験において、母動物に影響が認められない用量における着床後死亡胚の増加等が認められた。

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、農作物中のばく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。

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許容一日摂取量（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ことから、これを根拠としてADIを設定した。

ヨウ化メチルの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量又は最小毒性量のうち最小値は、ウサギを用いた発生毒性試験（吸入ばく露）の2 ppm [0.451 mg/kg 体重/日（経口投与量換算値）] であり、認められた所見は母動物に影響が認められない用量における着床後死亡胚の増加等であったことから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性を対象として急性参照用量（ARfD）を設定することが妥当と考えられた。ウサギを用いた発生毒性試験（吸入ばく露）における無毒性量の経口投与量換算値を根拠として安全係数100で除した場合の値は0.0045 mg/kg 体重/日となる。一方、ウサギを用いた発生毒性試験（吸入ばく露）の無毒性量は2 ppm、最小毒性量は10 ppmであり一定のマージンがあること、当該試験は吸入ばく露試験の結果から換算値を用いていることに対しADIは経口投与試験の結果を根拠としていること等を総合的に考慮すると、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対するARfDをADIと同値としても安全性は担保できると判断し、ARfDを0.005 mg/kg 体重と設定した。

一般の集団に対しては、ヨウ化メチルの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん

性併合試験の 5 ppm [3.53 mg/kg 体重/日 (経口投与量換算値)] であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.035 mg/kg 体重を ARfD と設定した。

ただし、ヨウ化メチルの使用により、食品に残留するヨウ素の摂取量が増加し、ヨウ素の過剰摂取とならないように、リスク管理機関において、引き続き関連情報の収集に努めるべきと考える。

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

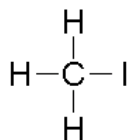
4. 分子式

CH₃I

5. 分子量

141.95

6. 構造式



7. 物理的・化学的性状

融点	: -66.5°C
沸点	: 42°C
密度	: 2.27 g/cm ³ (25°C)
蒸気圧	: 3.94 × 10 ⁴ Pa (20°C)
外観(色調及び形状)	: 淡黄色液体
水溶解度	: 13.1 g/L (20°C)
オクタノール/水分配係数	: log P _{ow} = 1.48 (25°C)
解離定数	: 測定不可 (pKa : pH 2~12 の範囲で変曲点を示さない)

8. 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。

脂肪族ハロゲン化物系くん蒸剤であり、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。

国内では、2004年に初回農薬登録された。

第3版では、農薬取締法に基づく農薬登録申請（適用拡大：ブロッコリー、アスパラガス等）がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種動態及び代謝試験 [II. 1、2、4及び5] はヨウ化メチルのメチル基の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下 [II. 1、2、4及び5] において「 ^{14}C -ヨウ化メチル」という。）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比放射能（質量放射能）からヨウ化メチルの濃度（mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$ ）に換算した値として示した。

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. 土壌中動態試験

(1) 好氣的土壌中動態試験

^{14}C -ヨウ化メチルを用いて、好氣的土壌中動態試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 1 に示されている。（参照 6、58）

表 1 好氣的土壌中動態試験の概要及び結果

試験条件	土壌	認められた分解物	推定半減期
263 kg ai/ha、最長 288 時間インキュベート	砂壤土(米国)	揮発性物質として回収 ^a	2.0 時間

^a : 処理 24 時間後以降に処理放射能の 90%TAR 以上が回収された。

(2) 土壌吸着試験

^{14}C -ヨウ化メチルを用いて、土壌吸着試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 2 に示されている。（参照 7、58）

表 2 土壌吸着試験の概要及び結果

供試土壌	Freundlich の吸着係数 K_{ads}	有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc}
壤土(スイス)、砂壤土(ドイツ及び米国)、埴壤土(米国)、シルト質壤土(米国)	0.4~1.2	14~61

2. 水中動態試験

(1) 加水分解試験

^{14}C -ヨウ化メチルを用いて、加水分解試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 3 に示されている。（参照 8、58）

表3 加水分解試験の概要及び結果

試験条件	緩衝液	主要分解物	推定半減期
21.7~23.1 mg/L、7日間(50°C)又は30日間(25°C)インキュベート	pH 4(酢酸緩衝液)	メタノール	3.3日(50°C) 105日(25°C)
	pH 7(Tris 緩衝液)	メタノール	2.3日(50°C) 93.9日(25°C)
	pH 9(ホウ酸緩衝液)	メタノール	3.0日(50°C) 109日(25°C)

・暗条件下の冷蔵庫内では15日間でヨウ化メチルの分解はほとんど認められなかった。

(2) 水中光分解試験

¹⁴C-ヨウ化メチルを用いて、水中光分解試験が実施された。

試験の概要及び結果は表4に示されている。(参照9、10、58)

表4 水中光分解試験の概要及び結果

試験条件	供試水	主要分解物	推定半減期 ^a
11 mg/L、25°C、キセノンランプ(光強度：393 W/m ²)、15日間照射	pH 5(酢酸緩衝液)	メタノール、ホルムアルデヒド	13.1日 (約57日)
10 mg/L、25°C、キセノンランプ(光強度：300 W/m ²)、19日間照射	ろ過滅菌した自然水(池水、米国、pH 8.0)	メタノール、ホルムアルデヒド	37.5日 (約125日)

^a：括弧内は東京(北緯35度)の春季(4~6月)自然太陽光換算値

(3) 嫌気的水中動態試験

¹⁴C-ヨウ化メチルを用いて、嫌気的水中動態試験が実施された。

試験の概要及び結果については表5に示されている。(参照11、58)

表5 嫌気的水中動態試験の概要及び結果

試験条件	供試水	認められた分解物	推定半減期
13.1~13.2 mg/L、20±1°C、暗条件下、14日間インキュベート	自然水(池水、米国、pH 7.94)	メタノール	40.1~41.8時間
	底質の実験系(水：底質=3：1)		

3. 土壌残留試験

ヨウ化メチルを分析対象化合物とした土壌残留試験が実施された。

試験の概要及び結果は表6に示されている。(参照12、58)

表 6 土壤残留試験の概要及び結果

試験	濃度*	土壌	推定半減期
容器内試験	500 mg/kg	火山灰土・軽埴土(茨城)	0.4 日
		風積土・砂土(宮崎)	0.5 日
ほ場試験	500 kg ai/ha 被覆内密閉投薬 3 日間くん蒸	火山灰土・軽埴土(茨城)	3.4 日
		風積土・砂土(宮崎)	3.4 日

*：容器内試験で 99.5%標準品、ほ場試験で液剤を使用

4. 植物における代謝及び残留試験

(1) 植物代謝試験

① トマト

¹⁴C-ヨウ化メチルを土壌くん蒸剤として実ほ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 の用量で処理して、植物代謝試験が実施された。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 2%TAR/日以下となった時点で、土壌を容器から取り出した。更に 7 日間大気にさらした土壌にトマト（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 7 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%TAR～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未変化のヨウ化メチル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 ¹⁴C 残留物は処理土壌から大気中に放出された ¹⁴CO₂ 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 8 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%TRR～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 9 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、58)

表 7 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	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 8 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	¹⁴ 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 ^a	61.3	0.05	25.3	0.05	26.7
陰イオン性 ^b	23.5	0.02	9.7	0.02	10.2
陽イオン性 ^c	15.2	0.01	6.3	0.01	6.6

a: 糖類、¹⁴C 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。

b: 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

c: 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 9 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

¹⁴C-ヨウ化メチルを土壌くん蒸剤として実ほ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 の用量で処理して、植物代謝試験が実施された。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。更に7日間大気にさらした土壌にいちご（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10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%TAR～102%TAR）が回収された。

各試料の総残留放射能濃度及びヨウ化メチル濃度が表11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未変化のヨウ化メチルは検出限界未満であった。処理区の成熟果実からは、土壌への処理量の僅か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12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%TRR～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13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：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、58）

表10 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 11 各収穫期のいちご各部位における総残留放射能濃度及びヨウ化メチル濃度

試料		対照区(mg/kg)		処理区(mg/kg)	
		総残留放射能濃度	ヨウ化メチル	総残留放射能濃度	ヨウ化メチル
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 ^a	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（0.0057 mg/kg）、^a：クラウン果実収穫

表 12 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 ^a	0.04	48.4	0.02	49.0
陰イオン性 ^b	0.01	9.1	0.004	9.2
陽イオン性 ^c	0.001	1.3	0.001	1.3

^a：糖類、¹⁴C 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。

^b：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

^c：塩基性化合物

表 13 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

¹⁴C-ヨウ化メチルを実ほ場に使用される施用量及び 3 倍量である 20 及び 60

g/m² (200 及び 600 kg ai/ha 相当) の用量で表面積 0.057 m² のポットに入れた土壌に処理し、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壌を耕起し、更に 7 日間通気した後だいこん (品種：時無しだいこん) を播種して、植物代謝試験が実施された。だいこん根部及び葉部は処理 30 及び 70 日後に、土壌は処理 3、10、30 及び 70 日後に採取された。

土壌処理後のだいこん及び土壌における総残留放射能分布は表 14 に示されている。

処理 70 日後の 60 g/m² 処理区における根部及び葉部の有機分画から未変化のヨウ化メチルは検出されず、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%TAR～0.002%TAR が、葉部には 0.002%TAR～0.005%TAR が移行し、土壌中ヨウ化メチルは 0.1%TAR 相当量で、処理放射能の大部分は処理後速やかに揮発したものと考えられた。(参照 49、58)

表 14 各試料中の残留放射能分布 (mg/kg)

処理量	20 g/m ²			60 g/m ²		
	根部	葉部	土壌	根部	葉部	土壌
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 ^a	21.0	4.49	20.1 ^a
処理 70 日後	0.165 ^b	0.225 ^b	11.1	0.758 ^b	0.808 ^b	32.3

—：測定せず

a：24.5 cm 地点の土壌を採取した (処理 3、10 及び 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

ヨウ化メチルの植物における代謝経路として、土壌処理したヨウ化メチルの大部分は処理後速やかに揮発し、残留成分の大部分は植物由来の天然成分中に取り込まれると考えられた。

(2) 作物残留試験

くり、ブロッコリー等を用いて、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。

ヨウ化メチルの最大残留値は、くん蒸処理を 3 時間行い、ガス抜き後に 1 日経過したブロッコリーにおける 0.44 mg/kg であった。(参照 13、50、58~61)

(3) 推定摂取量

別紙 3 の作物残留試験の残留値を用いて、ヨウ化メチルをばく露評価対象物質とした際に食品中から摂取される推定摂取量が表 15 に示されている(詳細は別紙 4 参照)。

なお、本推定摂取量の算定は、登録又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、全ての適用作物に使用され、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 15 食品中から摂取されるヨウ化メチルの推定摂取量

	国民平均 (体重：55.1 kg)	小児(1~6 歳) (体重：16.5 kg)	妊婦 (体重：58.5 kg)	高齢者(65 歳以上) (体重：56.1 kg)
摂取量 ($\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)	2.81	1.64	2.80	3.25

5. 動物体内動態試験

(1) 雄ラットを用いた動物体内動態試験

① 吸収

a. 血中濃度推移

SD ラット(一群雄 4 匹)に、 ^{14}C -ヨウ化メチルを 1.5 mg/kg 体重(以下[5.(1)]において「低用量」という。)若しくは 24 mg/kg 体重(以下[5.(1)]において「高用量」という。)で単回経口投与、又は 25 ppm(以下[5.(1)]において「低濃度」という。)若しくは 233 ppm(以下[5.(1)]において「高濃度」という。)で 5.5 時間単回で全身吸入ばく露して、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 16 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。全身吸入ばく露では、血漿中(ヨウ化メチル相当物)濃度としてばく露後 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みられなかった。(参照 2、58)

表 16 薬物動態学的パラメータ

投与方法・投与量		経口投与		全身吸入ばく露	
		1.5 mg/kg 体重	24 mg/kg 体重	25 ppm	233 ppm
T _{max} (hr)		4	4	2	2
C _{max} (μg/g)		1.03	16.1	8.54	61.9
AUC ₀₋₁₆₈ (hr・μg/g)		55.4	911	559	4,010
T _{1/2} (hr)	α相(4~12hr)	6.0	6.8	5.1	7.2
	β相(24~168hr)	121	120	136	116

b. 吸収率

排泄試験①[5.(1)④a.]における尿、呼気、ケージ洗浄液、組織及びカーカス¹中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%、吸入ばく露で52.5%~54.2%であった。

また、排泄試験②[5.(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%、吸入ばく露で90.7%~103%であった。

② 体内分布

SD ラット（一群雄 4 匹）に ¹⁴C-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ばく露して、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 17 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ばく露後、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ばく露 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及び全身吸入ばく露の経路間に差はなく同等のパターンを示した。（参照 2、58）

¹ 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。）。

表 17 主要組織の残留放射能濃度 (µg/g)

投与方法	投与量	T _{max} 付近 (投与又はばく露 6 時間後) ¹⁾	最終試料採取時間 ²⁾
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 吸入ばく露	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)

¹⁾: 実際の T_{max} は経口投与では 4 時間、全身吸入ばく露では 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

③ 代謝物同定・定量

SD ラット（一群雄 4 匹）に ¹⁴C-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ばく露して、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 18 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、更に 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 は更に C へ代謝され、最終的に I へと代謝されることが考えられた。（参照 2、58）

表 18 単回経口投与及び全身吸入ばく露による尿中の代謝物 (%TAR)

投与方法	投与量	採集時間 (hr)	試料中の放射エネルギー	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 (+)
全身吸入ばく露	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 ¹⁴C-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ばく露して、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 19、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 20 に示されている。

放射能の排泄速度は投与量やばく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（ばく露）後 168 時間で、尿中に 29%TAR~35%TAR、糞中に 1.4%TAR~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%TAR~101%TAR (平均 82.6%TAR)、高用量で 59.2%TAR~74.5%TAR (平均 65.4%TAR) であった。また、全身吸入ばく露では、低濃度で 42.2%TAR~68.1%TAR (平均 56.3%TAR)、高濃度で 44.1%TAR~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、58)

表 19 尿及び糞中における排泄半減期（時間）

排泄経路	経口投与		全身吸入ばく露	
	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 20 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 ^a	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 入ばく 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

a：ケージ洗浄液を含む。

b. 排泄②

SD ラット（一群雄 3 匹）に ¹⁴C-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 で単回全身吸入ばく露して、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 21、本試験における尿、糞等の回収率及び総回収率が表 22 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、CO₂ を経由する排泄が正確に評価された。CO₂ 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%TAR～131%TAR（平均 105%TAR）、35 mg/kg 体重投与群で 81.0%TAR～160%TAR（平均 124%TAR）であった。また、全身吸入ばく露では、21 ppm 投与群で 93.0%TAR～121%TAR（平均 105%TAR）、209 ppm 投与群で 77.6%TAR～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[5.(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 CO₂ 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、主に炭酸ガスとして排泄された。（参照 2、58）

表 21 呼気中への排泄量 (%TAR) 及びその半減期 (時間)

	経口投与		全身吸入ばく露	
	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 22 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 ^a	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 ばく露	21 ppm	47.0	29.8	1.3	26.7	105
	209 ppm	39.4	27.5	0.74	23.8	91.4

a: ケージ洗浄液を含む。

(2) 雌ラットを用いた動物体内動態試験

① 吸収

a. 血中濃度推移

SD ラット(一群雌 4 匹)に、¹⁴C-ヨウ化メチルを 1.7 mg/kg 体重(以下[5.(2)]において「低用量」という。)若しくは 21 mg/kg 体重(以下[5.(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[5.(2)]において「低濃度」という。)若しくは 250 ppm(以下[5.(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ばく露して、血中濃度推移について検討された。

血漿中薬物動態学的パラメータは表 23 に示されている。

血漿中のヨウ化メチル相当物の濃度は、経口投与ではいずれも投与後 4~6 時間で増加後、二相性の減少を示した。全身吸入ばく露では最初の 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。初期段階の $T_{1/2}$ は血漿中で 4.3~16.2 時間、血球成分中で 2.3~5.7 時間、また終了段階の $T_{1/2}$ は血漿中で 43~56 時間、血球成分中で 199~261 時間であり、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、58)

表 23 血漿中薬物動態学的パラメータ

投与方法・投与量		経口投与		全身吸入ばく露	
		1.7 mg/kg 体重	21 mg/kg 体重	24 ppm	250 ppm
T _{max} (hr)		4	6	0	2
C _{max} (μg/g)		1.99	23.2	11.9	76.1
AUC ₀₋₁₆₈ (hr・μg/g)		77.8	1,000	431	3,270
T _{1/2} (hr)	α相(4~12 hr)	5.7	16.2	4.3	9.3
	β相(24~168 hr)	54	43	56	51

b. 吸収率

排泄試験[5.(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、経口投与後 168 時間における体内吸収率は、経口投与で 111%~134%、吸入ばく露で 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 ¹⁴C-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ばく露して、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 24 に示されている。

ヨウ化メチル相当物は全身吸入ばく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。全身吸入ばく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。経口及びばく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。全身吸入ばく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、ばく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、58）

表 24 主要組織の残留放射能濃度 (µg/g)

投与方法	投与量	T _{max} 付近 (投与又はばく露 6 時間 後) ¹⁾	最終試料採取時間 ²⁾
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 ばく露	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_{max} は経口投与では 4 時間、全身吸入ばく露では 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

③ 代謝物同定・定量

SD ラット（一群雌 4 匹）に ¹⁴C-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ばく露し、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 25 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、更に LC-MS/MS 分析を行うことにより B、C、D、E、F、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 は更に C へ代謝され、最終的に CO₂ へと代謝されると考えられた。経口投与及び全身吸入ばく露の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、58)

表 25 単回経口投与及び全身吸入ばく露による尿中の代謝物

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

+ : 有、* : n=2、** : n=3、*** : n=1

④ 排泄

SD ラット（一群雌 4 匹）に ¹⁴C-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 時間全身吸入ばく露して、排泄試験が実施された。投与又はばく露後の尿は 0~6、6~12 及び 12~24 時間、以後 168 時間まで 24 時間ごとに、糞は 168 時間まで 24 時間ごとに採集した。

尿、糞及び炭酸ガス中における排泄半減期は表 26 に、投与（ばく露）後 168 時間までの尿、糞、組織等の回収率及び総回収率は表 27 に示されている。

放射能の排泄速度は投与量やばく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（ばく露）後 168 時間までには、尿中に 38%TAR~43%TAR、糞中に 1.3%TAR~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%TAR~139%TAR、全身吸入ばく露では 95.6%TAR~98.2%TAR であった。(参照 3、58)

表 26 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		全身吸入ばく露	
	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 27 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 ^a	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 ばく露	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

^a : ケージ洗浄液を含む。

6. 急性毒性試験等

(1) 急性毒性試験 (経口投与)

ヨウ化メチル (原体) を用いた急性毒性試験 (経口投与) が実施された。

結果は表 28 に示されている。(参照 15、16、58)

表 28 急性毒性試験概要（経口投与、原体）

動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
	雄	雌	
SD ラット① 雌雄各 5 匹 ^a	79.8	132	<p>投与量： 雄：50、75、85、100 及び 250 mg/kg 体重 雌：50、100、150、250 及び 350 mg/kg 体重</p> <p>雄： 100 mg/kg 体重：頻呼吸、無便、立毛、円背位及び体温低下(投与日及び投与 1 日後) 85 mg/kg 体重以上：活動低下、不安定歩行、呼吸数減少、浅呼吸、努力呼吸、呼吸異常、ラッセル音、喘ぎ、軟便、皮膚蒼白、眼瞼一部閉鎖、散瞳、眼漏、虚脱、振戦及び流涎(投与日及び投与 1 日後) 75 mg/kg 体重：排便減少及び眼周囲の暗褐色物付着(投与 1 日後) 50 mg/kg 体重以上：糞便による汚染(投与日)及び鼻周囲の暗褐色物付着(投与 1 及び 2 日後)</p> <p>雌： 250 mg/kg 体重：呼吸数減少、喘ぎ、努力呼吸、虚脱、頻呼吸、脱毛、眼及び口周囲の暗褐色物付着、流涎(投与日以降) 150 mg/kg 体重以上：活動低下、不安定歩行、軟便、粘液便、体温低下、尿による汚染、粗毛、眼瞼一部閉鎖及び眼漏(投与日～投与 2 日後) 100 mg/kg 体重以上：排便減少、小型糞便、円背位及び鼻周囲の暗褐色物付着(投与日以降) 50 mg/kg 体重以上：ラッセル音、呼吸異常(投与日以降)</p> <p>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：100 mg/kg 体重以上で死亡例</p>

動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
	雄	雌	
SD ラット② 雌 5 匹		105 ^b	<p>投与量：100、125 及び 140 mg/kg 体重</p> <p>140 mg/kg 体重：泌尿器周囲の褐色物付着(投与 4 時間後)</p> <p>125 mg/kg 体重： 口周囲の透明物付着(投与 1～4 時間後)、脱水(投与 2 日後)、扱い時の痙攣及び異常姿勢(投与 7 日後)</p> <p>100 mg/kg 体重以上：ラッセル音、粘液便、生殖器周囲の黄色又は褐色物付着、活動低下(投与 1 時間後以降)、軟便(投与 2 時間後以降)、泌尿器周囲の黄色物付着、口周囲の乾燥した透明物付着(投与 4 時間後以降)、泌尿器周囲及び生殖器周囲の乾燥した黄色物付着、排便及び排尿減少、腹部の黄色物又は乾燥した黄色物付着、体温低下、眼周囲^f、前肢又は顔の乾燥した赤色物付着、眼漏、努力呼吸(投与 1 日後以降)、口周囲の乾燥した赤色物付着、後肢の黄色物付着、運動失調及び眼瞼一部閉鎖^f(投与 2 日後以降)</p> <p>100 mg/kg 体重以上で死亡例</p>
		139 ^c	<p>投与量：100、125 及び 140 mg/kg 体重</p> <p>140 mg/kg 体重：後肢の褐色又は黄色物付着、泌尿器周囲の褐色物付着(投与 1 時間～3 日後)、活動低下、運動失調(投与 1～2 日後)、眼瞼一部閉鎖、眼周囲の乾燥した赤色物付着(投与 2～3 日後)、眼漏、腹部の乾燥した黄色物付着(投与 3～4 日後)</p> <p>125 mg/kg 体重以上：腹部の黄色物付着(投与 2 時間～3 日後)、前肢の赤色物付着^g、生殖器周囲の乾燥した褐色物付着^g、体温低下、排尿減少(投与 1～2 日後)、皮膚蒼白^g(投与 2 日後)、前肢の乾燥した黄色物付着^g、脱毛^g及び前肢の擦傷^g(投与 4～6 日後)</p> <p>100 mg/kg 体重以上：粘液便、生殖器周囲の褐色物付着、泌尿器周囲の黄色物付着及びラッセル音^f(投与 1 時間後以降)、軟便及び生殖器周囲の黄色物付着(投与 2 時間～3 日後)、排便減少、生殖器、泌尿器又は口周囲の乾燥した黄色物付着、顔の乾燥した赤色物付着(投与 1～4 日後)</p> <p>140 mg/kg 体重で死亡例^d</p>

動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
	雄	雌	
ICR マウス 雌雄各 5 匹 ^c	155	214	<p>投与量：100、175、200、225 及び 250 mg/kg 体重</p> <p>250 mg/kg 体重： 雄：虚脱(投与日) 雌：円背位(投与日)</p> <p>225 mg/kg 体重以上： 雄：皮膚蒼白及び散瞳(投与日及び投与 1 日後) 雌：不安定歩行、努力呼吸、浅呼吸、虚脱、呼吸数減少^h、無便^h、小型糞便^h、尿及び糞便による汚染、体温低下、皮膚蒼白、腹部膨満^h、眼瞼一部閉鎖^h及び散瞳(投与日～投与 2 日後)</p> <p>200 mg/kg 体重以上： 雄：浅呼吸、流涎、軟便及び糞便による汚染(投与日及び投与 1 日後) 雌：活動低下及び流涎(投与日及び投与 1 日後)</p> <p>175 mg/kg 体重以上： 雄：活動低下、不安定歩行、努力呼吸、呼吸数減少、排便減少、無便、尿による汚染、体温低下、円背位ⁱ、立毛、粗毛、眼瞼一部閉鎖及び眼漏ⁱ(投与 1 日後以降^e)、摂餌量減少(投与 1～2 日後)、振戦ⁱ及び小型糞便ⁱ(投与 1～2 日後) 雌：軟便(投与日)、排便減少、粗毛及び摂餌量減少(投与日以降)</p> <p>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</p>

注) ・ラット及びマウスを用いた急性経口毒性試験で認められた顔、口、眼周囲、前肢、後肢、腹部、生殖器及び泌尿器の付着物並びに糞便及び尿による汚染については、毒性学的意義が低いと考えられたこと、軟便及び粘液便については、本剤に刺激性が認められていることから、ARfD のエンドポイントとしなかった。

a：50 及び 75 mg/kg 体重投与群では溶媒はコーン油が用いられた。85～350 mg/kg 体重投与群では被験物質を溶解せず経口投与した。

b：マイクロカプセルヨウ化メチル

c：溶媒はコーン油が用いられた。

d：125 mg/kg 体重投与群において、誤投与により 1 例死亡

e：200 mg/kg 体重投与群では投与日以降

f：100 mg/kg 体重投与群のみで認められた。

g：125 mg/kg 体重投与群のみで認められた。

h：225 mg/kg 体重投与群のみで認められた。

i：175 mg/kg 体重投与群のみで認められた。

(2) 一般薬理試験

ラット、マウス及びイヌを用いた一般薬理試験が実施された。

結果は表 29 に示されている。(参照 14、58)

表 29 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 (Irwin 法)	ICR マウス	雄 5	0、12.5、25、 50、100、200 (経口)	50	100	200 mg/kg 体重投与群：全例死亡、反応性の低下、歩行困難、体温低下、呼吸緩徐(投与 0.5～1 時間後)、腹這い歩行(投与 0.5 時間後)、背臥位(投与 1 時間後) 100 mg/kg 体重以上：自発運動の低下、腹臥位、よろめき歩行(投与 0.5～4 時間後)、半眼状態(投与 0.5～8 時間後)、警戒性の低下(投与 1 時間後)
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)	60	—	影響なし
腎機能	尿量、尿比重、尿中電解質濃度、排泄量	SD ラット	雄 8	0、12.5、25、 50、100 (経口)	12.5	25	100 mg/kg 体重投与群で尿中ナトリウム増加 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

注) ・溶媒は全てコーン油が用いられた。

・消化器系、呼吸・循環器系及び腎機能への影響試験で認められた結果については、毒性学的意義が不明と考えられたことから、ARfD のエンドポイントとしなかった。

—：最小作用量は設定できなかった。

7. 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）を用いた強制経口投与（原体：0、5、10、25 及び 50 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）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。

50 mg/kg 体重/日投与群の雌で死亡が 4 例確認された。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、58）

表 30 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"> ・体重増加抑制(投与 1 週以降) ・ALP、Alb 及び PL 増加 ・腹腔内臓器の癒着 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡(4 例)[副腎の肥大、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] ・α_2-G 比及び B-G 比上昇 ・A/G 比低下 ・肝肥大 ・肝黄褐色巣
25 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少(投与 2 及び 4 週) ・T.Bil、TP、カルシウム、クロール及びナトリウム増加 ・顎下腺の顆粒減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・腹腔内臓器の癒着 ・前胃の過角化、過形成及び粘膜下織浮腫 ・顎下腺の顆粒減少
10 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・前胃の過角化及び過形成 ・顎下腺の扁平上皮化生 	<ul style="list-style-type: none"> ・顎下腺の扁平上皮化生
5 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

[]：死亡動物で認められた所見

(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）を用いた混餌投与（マイクロカプセルヨウ化メチル：0、133、400 及び 1,200 ppm：平均検体摂取量は表 31 参照）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 31 90日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		133 ppm	400 ppm	1,200 ppm
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 32 に示されている。

1,200 ppm 投与群の雄で脳比重量²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 未満（雄：23.6 mg/kg 体重/日未満、雌：26.8 mg/kg 体重/日未満）であると考えられた。（参照 24、58）

表 32 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"> ・死亡(1 例) ・排便減少(投与 1～3 週) 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡(1 例) ・体重増加抑制(投与 3 週以降)
400 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与 2 週以降)^a ・摂餌量減少(投与 0～2 日以降) ・食道角化亢進 	<ul style="list-style-type: none"> ・排便減少(投与 3 週) ・摂餌量減少(投与 4～6 日以降)^b ・食道角化亢進
133 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・甲状腺・上皮小体絶対及び比重量増加 ・甲状腺ろ胞内コロイドの貯留増加 ・甲状腺ろ胞細胞の菲薄化 	<ul style="list-style-type: none"> ・甲状腺・上皮小体絶対及び比重量増加 ・甲状腺ろ胞内コロイドの貯留増加 ・甲状腺ろ胞細胞の菲薄化

^a : 1,200 ppm 投与群では投与 1 週以降

^b : 1,200 ppm 投与群では投与 0～2 日以降

(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投与（原体：0、1.5、6.0 及び 15 mg/kg 体重/日）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 33 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、58）

² 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

表 33 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"> ・切迫と殺(1例)[慢性炎症(胃の腐食部位及び直腸)、盲腸及び直腸の暗赤色部位に出血、腎の皮質・髄質境界域の赤色化] ・頭部反転動作(投与 2 週以降)、軟便(投与 1 日以降)、粘液便(投与 6 日以降) ・Alb 及び TP 減少 ・胃の慢性進行性炎症 	<ul style="list-style-type: none"> ・頭部反転動作(投与 4 週以降)、軟便(投与 5 日以降)、粘液便(投与 3 日以降) ・Alb 及び TP 減少 ・軽度の食道潰瘍 ・呼吸上皮における軽微な囊胞の増加(鼻腔レベル II)
6.0 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・嘔吐^a、流涎^b ・胃潰瘍 	<ul style="list-style-type: none"> ・嘔吐^b、流涎(投与 2 日以降) ・背側鼻道蓋の軽微な嗅上皮変性(鼻腔レベル IV)
1.5 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

[] : 切迫と殺動物で認められた所見

^a : 6.0 mg/kg 投与群では投与 2 日以降、15 mg/kg 体重/日投与群では投与 1 日以降に認められた。

^b : 6.0 mg/kg 投与群では投与 1 日以降、15 mg/kg 体重/日投与群では投与 2 日以降に認められた。

8. 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投与（原体：0、1.5、6.0 及び 12 mg/kg 体重/日）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 34 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、58）

表 34 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"> • PLT 増加 • Alb 減少 • 肝比重量増加 • 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 • 食道の潰瘍形成、顎下腺粘膜細胞肥大、胃・食道粘膜過形成 	<ul style="list-style-type: none"> • 切迫と殺(1例)[食道の潰瘍形成、肺化膿性炎症、顎下腺分泌低下、胃分泌低下] • Alb、A/G 比、TP 及びカルシウム減少 • 肝比重量増加 • 甲状腺/上皮小体比重量減少 • 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
6.0 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> • 切迫と殺(1例)[食道の潰瘍形成、肺出血、壊死及び化膿性炎症、顎下腺粘膜細胞肥大、胃粘膜過形成、精細管変性] • 排便減少^a、下痢^b • 嘔吐(投与3日以降) • 頭部反転動作^c • 自発運動の低下^d • 過度の流涎^e 	<ul style="list-style-type: none"> • 排便減少^f、下痢^g • 嘔吐(投与3日以降) • 頭部反転動作^h • 自発運動の低下ⁱ • 過度の流涎^j • PLT 増加
1.5 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

[] : 切迫と殺動物で認められた所見

- a : 6.0 mg/kg 投与群では投与 23 週以降、12 mg/kg 体重/日投与群では投与 9 週以降に認められた。
 b : 6.0 mg/kg 投与群では投与 2 週以降、12 mg/kg 体重/日投与群では投与 4 日以降に認められた。
 c : 6.0 mg/kg 投与群では投与 13 週以降、12 mg/kg 体重/日投与群では投与 6 週以降に認められた。
 d : 6.0 mg/kg 投与群では投与 33 週以降、12 mg/kg 体重/日投与群では投与 45 週以降に認められた。
 e : 6.0 mg/kg 投与群では投与 15 週以降、12 mg/kg 体重/日投与群では投与 8 週以降に認められた。
 f : 6.0 mg/kg 投与群では投与 5 週以降、12 mg/kg 体重/日投与群では投与 4 日以降に認められた。
 g : 6.0 mg/kg 投与群では投与 2 週以降、12 mg/kg 体重/日投与群では投与 3 週以降に認められた。
 h : 6.0 mg/kg 投与群では投与 22 週以降、12 mg/kg 体重/日投与群では投与 6 日以降に認められた。
 i : 6.0 mg/kg 投与群では投与 28 週以降、12 mg/kg 体重/日投与群では投与 30 週以降に認められた。
 j : 6.0 mg/kg 投与群では投与 27 週以降、12 mg/kg 体重/日投与群では投与 12 週以降に認められた。

(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 ばく露群）、雌雄各 20 匹（60 ppm ばく露群）] を用いた全身吸入ばく露（原体：0、5、20 及び 60 ppm）による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。検体は 1 日 6 時間、週 5 日間でばく露した。なお、全身吸入ばく露及び経口投与両経路におけるヨウ化メチル動物体内動態に差はないことが明らかにされている[5. (1) 及び(2)]。

各ばく露群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 35 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 36 に示されている。

60 ppm ばく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 以上ばく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、58)

表 35 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)

ばく露群	雄	雌
60 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 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 唾液腺導管上皮の扁平上皮化生 嗅上皮再生性の嚢胞様形成 体重増加抑制(ばく露2週以降) 膵液腺腺房細胞萎縮 rT₃増加 	<ul style="list-style-type: none"> 甲状腺ろ胞細胞過形成、甲状腺ろ胞細胞細胞質空胞化 唾液腺導管上皮の扁平上皮化生 嗅上皮変性変化 再生性の嚢胞様形成 体重増加抑制(ばく露4週以降) 膵液腺腺房細胞萎縮
20 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> T₄[§]及びTSH[§]増加 甲状腺肥大、鼻腔における嗅上皮の変性 T.Bil及びT.Chol増加 	<ul style="list-style-type: none"> T₄[§]、rT₃及びTSH[§]増加 甲状腺肥大、鼻腔における嗅上皮の変性 T.Bil及びT.Chol増加
5 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§ : 20 ppm ばく露群において、統計学的有意差は認められないが、検体投与の影響と考えられた。

表 36 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			
ばく露濃度(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)を用いた混餌投与(マイクロカプセルヨウ化メチル : 0、60、200 及び 600 ppm : 平均検体摂取量は表 37 参照)による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 37 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（非腫瘍性病変）は表 38 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 39 に示されている。

甲状腺における臓器重量の増加、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 未満（雄：8 mg/kg 体重/日未満、雌：10 mg/kg 体重/日未満）であると考えられた。（参照 30、58）

表 38 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(投与 0～1 週以降)
200 ppm 以上	・摂餌量減少 ^a ・咽頭、食道及び前胃角化亢進	・体重増加抑制 ^c ・咽頭、食道及び前胃角化亢進
60 ppm 以上	・体重増加抑制(投与 2～3 週以降) ^b	・甲状腺ろ胞細胞過形成

^a : 200 ppm 投与群では投与 4～5 週以降、600 ppm 投与群では投与 0～1 週以降

^b : 60 ppm 投与群では投与 0～46 週以降累積、200 ppm 投与群では投与 4～5 週以降、600 ppm 投与群では投与 0～1 週以降

^c : 200 ppm 投与群では投与 1～2 週以降、600 ppm 投与群では投与 0～1 週以降

表 39 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			
ばく露濃度(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

9. 神経毒性試験

(1) 急性神経毒性試験（ラット）

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

各ばく露群で認められた毒性所見は表 40 に示されている。

本試験において、100 ppm 以上ばく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ことから、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 以上ばく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ことから、一般毒性に関する無毒性量は雌雄とも 25 ppm あると考えられた。（参照 19、58）

表 40 急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

ばく露群	雄	雌
400 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(ばく露 7 及び 14 日後) ・ロータロッド運動協調性の低下(ばく露 3 時間後) ・流涎(ばく露 3 時間後) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ロータロッド運動協調性の低下(ばく露 3 時間後) ・頭部下垂座位(ばく露 3 時間後) ・眼瞼下垂(ばく露 3 時間後) ・流涎(ばく露 3 時間後) ・円背位(ばく露 3 時間後) ・反復口・顎運動増加(ばく露 3 時間後) ・歩行障害(ばく露 3 時間後)
100 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加量減少(ばく露 7 日後) ・体温低下(ばく露 3 時間後) ・移動及び総運動量の減少(ばく露 3 時間後) 	<ul style="list-style-type: none"> ・体温低下(ばく露 3 時間後) ・移動及び総運動量の減少(ばく露 3 時間後)
25 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

10. 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）を用いた全身吸入ばく露（原体：0、5、20 及び 50 ppm で 1 日 6 時間ばく露）による 2 世代繁殖試験が実施された。なお、全身吸入ばく露及び経口投与両経路におけるヨウ化メチル動物体内動態に差はないことが明らかにされている[5.(1)及び(2)]。

各ばく露群で認められた毒性所見は表 41 に示されている。

本試験において、親動物では 20 ppm 以上ばく露群 P 世代の雄で胸腺比重量増加、50 ppm ばく露群 P 世代の雌で体重増加抑制等、20 ppm 以上ばく露群 F₁ 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、58）

表 41 2世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

	ばく露群	親：P、児：F ₁		親：F ₁ 、児：F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	50 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制（ばく露 0～1週以降） ・副腎比重量減少 ・嗅上皮変性 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制（ばく露 0～5週累積以降） ・副腎比重量減少 ・嗅上皮変性 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・肺の暗赤色化、肝肥大 ・嗅上皮変性 ・副腎比重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・嗅上皮変性 ・原始卵胞増加、黄体減少 ・同腹児数減少
	20 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・胸腺比重量増加 	20 ppm 以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・胸腺比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・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 6～19 日に全身吸入ばく露（原体：0、5、20 及び 60 ppm、1 日 6 時間で 14 日間）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ばく露させた。

本試験において、母動物では 60 ppm ばく露群で体重増加抑制（妊娠 6～7 日）及び摂餌量減少（妊娠 6～9 日）が認められ、胎児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、無毒性量は母動物で 20 ppm、胎児で本試験の最高用量 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、58）

（3）発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 24 匹）の妊娠 6～28 日に全身吸入ばく露（原体：0、2、10 及び 20 ppm、1 日 6 時間で 23 日間）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ばく露させた。

本試験において、母動物の 20 ppm ばく露群で体重増加抑制（妊娠 24～29 日）、10 ppm 以上ばく露群で着床後死亡胚の増加により、生存胎児数が減少し、更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、58）

1 1. 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* 染色体異常試験及び *in vitro* 遺伝子突然変異試験並びにマウスを用いた *in vivo* 小核試験が実施された。

試験結果は表 42 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 *in vivo* 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、58)

表 42 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 及び TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	15～5,000 µg/プレート(+/-S9) (プレインキュベーション法)	陰性
	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) (<i>Hgprt</i> 遺伝子)	25～125 µg/mL(-S9)、 25～200 µg/mL(+S9) (5 時間処理)	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) (4 時間処理、処理終了 16 時間後標本作製又は 20 時間処理後標本作製) 25～200 µg/mL(+S9) (4 時間処理、処理終了 16 時間後標本作製)	陽性*
<i>in vivo</i>	小核試験 ICR マウス(骨髄細胞)	25、50、100 mg/kg 体重 (単回腹腔内投与 24 時間後に標本作製、最高投与量群は投与 48 時間後にも標本作製)	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 2. 経皮投与、吸入ばく露等試験

(1) 急性毒性試験 (経皮投与、腹腔内投与及び吸入ばく露)

ヨウ化メチル (原体) を用いた急性毒性試験 (経皮投与及び吸入ばく露) が実施された。

結果は表 43 に示されている。(参照 17、18、58)

表 43 急性毒性試験概要（経皮投与及び吸入ばく露、原体）

投与経路	動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経皮	NZW ウサギ 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 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		自発運動の低下、ラッセル音、努力呼吸、喘ぎ、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/L 体重以上で死亡例
		691	691	

（２）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、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。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施され、ヨウ化メチルに皮膚感作性は認められなかった。（参照 20～22、58）

（３）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）を用いた経皮投与（原体：0、30、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日）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 44 に示されている。

試験期間中に 300 及び 1,000 mg/kg 体重/日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戦、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/日未満であると考えられた。（参照 26、58）

表 44 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"> ・死亡(3 例)[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] ・潰瘍 ・GGT 増加 ・脾比重量増加 ・精巢及び精巢上体比重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・ MCV 及び MCH 増加 ・ GGT 増加 ・ Cre 及びカルシウム減少 ・ Glob、BUN、ALP、ALT、AST、クロール及びナトリウム増加 ・ 脾比重量増加
300 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡(1 例)[前立腺の腺分泌低下、炎症、腫脹に伴う尿路閉塞、水腎症] ・浮腫、亀裂、痂皮、皮膚剥脱、アトニー角質化、皮下出血 ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・WBC、RBC、Hb、Ht 及び Lym 減少 ・PLT 及び Neu 増加 ・APTT 短縮 ・Glob、BUN、ALP、クロール、ナトリウム及び AST 増加 ・Alb 及び A/G 比減少、TG 減少傾向 ・ALT 増加傾向 ・脳及び副腎比重量増加 ・胸腺比重量減少 ・胸腺及び精囊の小型化 	<ul style="list-style-type: none"> ・浮腫、亀裂、痂皮、皮膚剥脱、アトニー角質化、皮下出血 ・RBC、Hb、Ht 及び Lym 減少 ・Neu 増加 ・Alb、A/G 比及び TG の減少 ・副腎比重量増加 ・子宮及び卵巣比重量減少 ・胃のびらん
30 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・皮膚の剥脱・壊死、角化亢進、上皮過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・角化亢進、上皮過形成

[] : 死亡動物で認められた所見

(4) 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）を用いた全身吸入ばく露（原体：0、5、20 及び 70 ppm）による 90 日間亜急性吸入毒性試験が実施された。検体は 1 日 6 時間、週 5 日間でばく露した。

各ばく露群で認められた毒性所見は表 45 に示されている。

本試験において、70 ppm ばく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、58）

表 45 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

ばく露群	雄	雌
70 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制(投与 2 週以降)及び摂餌量減少(投与 0~1 及び 4~5 週) ・ T.Chol 増加 ・ 嗅上皮細胞の変性、呼吸上皮化生、嗅粘膜変性/再生 	<ul style="list-style-type: none"> ・ T.Chol 増加 ・ 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 3. その他の試験

(1) ウサギにおける段階的反复全身吸入ばく露による発生毒性試験

ウサギにおける反复全身吸入ばく露による発生毒性試験[10. (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ことから、本剤により発生毒性が誘発される可能性のある妊娠ばく露期間を検索する目的で実施した。NZW ウサギ（ばく露開始時 6 か月齢、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、段階的に反复吸入ばく露（全身）させた。

親動物で死亡例は認められず、妊娠 15~22 日にばく露した雌 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ばく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 日のばく露群では検体ばく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 日ばく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ばく露期間は妊娠 23~26 日であることが示唆された。

生存胎児に対しては、検体ばく露に関連した所見はみられなかった。

以上の結果により、本剤をウサギの妊娠 6 日から 28 日まで反复吸入ばく露（全身）させた場合における母動物に対する検体ばく露の影響は認められなかった。また、胎児動物に対してばく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 日の全妊娠期間ばく露群及び妊娠 23~24 日並びに妊娠 25~26 日ばく露群には後期吸収胚の増加、着床後吸収胚死亡率の増加、生存胎児数の減少、平均胎児体重の低下が認められ、また、妊娠 6~28 日ばく露群では妊娠子宮重量の減少が認められた。これらの所見から本剤の妊娠後期（23~26 日）におけるばく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、58）

(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/吸入ばく露併合試験

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

のヨウ化メチルばく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 時間反復吸入ばく露させた。ベースライン群にはヨウ化メチルのばく露はなされなかった。

各投与群で認められた毒性所見は表 46 に示されている。

血清中ヨウ化物濃度はヨウ化メチルばく露群でベースライン群の 200～2,000 倍で、4 日ばく露群のヨウ化物量は 2 日ばく露群の約 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。検体ばく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、統計学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ばく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 T_3 及び T_4 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、58）

表 46 ウサギにおけるベースライン/吸入ばく露試験で認められた毒性所見

検体ばく露群	母動物	胎児
2 日間ばく露群	<ul style="list-style-type: none"> カルシウム濃度低下、PT 延長及び APTT 減少 	<ul style="list-style-type: none"> 血液中グルタチオン減少 T.Chol、TG、LDLC 及び HDLC 増加 T_3、T_4 減少
4 日間ばく露群	<ul style="list-style-type: none"> 平均体重低下及び摂餌量減少 平均妊娠子宮重量少及び体重増加量抑制 カルシウム濃度低下、PT 延長及び APTT 減少 グルタチオン枯渇(鼻部呼吸上皮) Hb、MCH 及び MCHC 増加 S-メチルシステイン濃度上昇 肺暗赤色領域 	<ul style="list-style-type: none"> 血液中グルタチオン減少 T.Chol、TG、LDLC 及び HDLC 増加 T_4 減少 TSH 濃度上昇

(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 か月齢、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、妊娠 23 日、23～24 日、23～25 日又は 23～26 日に、1 日 3 又は 6 時間反復吸入ばく露（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 $\mu\text{mol/L}$ を 1 日 2 時間の間隔において 15 分ず

つ4回静脈注入するか（注入1回当たり 20.3 μmol/L）、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47に示されている。

ヨウ化メチルのばく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並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、58）

表47 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
検体ばく露群	<ul style="list-style-type: none"> 血清中ヨウ化物濃度上昇 GSH 濃度低下(肝及び血液) 	<ul style="list-style-type: none"> 血清中ヨウ化物濃度上昇 TSH 濃度上昇 GSH 濃度減少(血液) 甲状腺ろ胞細胞の肥大及びコロイドの枯渇
比較物質投与群	<ul style="list-style-type: none"> 血清中ヨウ化物濃度上昇 	<ul style="list-style-type: none"> 血清中ヨウ化物濃度上昇 TSH 濃度上昇 甲状腺ろ胞細胞の肥大及びコロイドの枯渇

(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 mmol/L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 mmol/L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

[13. (4)]において、ヨウ化メチルを吸入ばく露させたラット(0、25及び100 ppm、一群雄5匹)のばく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 ばく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 ばく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 のばく露群でそれぞれ約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、いずれのばく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

[13. (3)]における、ヨウ化メチル吸入ばく露群(0、20 ppm、ばく露期間: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 µmol/L、投与期間:妊娠23~26日、一群5匹)の親動物及び胎児より、ばく露(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 ばく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、検体ばく露による影響は認められなかったことから、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、58)

(5) ラットを用いた2日間吸入ばく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[12. (4)]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ばく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)を用いた吸入ばく露(原体:0、25及び100 ppm)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48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ばく露すると、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。他のばく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。T₃及びT₄減少並びにTSH増加が認められたが、血清中rT₃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。肺機能検査ばく露群の6時間血清ヨウ化物濃度は主吸入ばく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時間吸入ばく露したとき、全般的な呼吸数のパターンに对照群との差は認められなかった。(参照 42、58)

表 48 ラットにおける2日間吸入ばく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"> ・ GGT 増加 ・ T₃ 及び T₄ 減少
25 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ T.Chol 増加、TG 減少 ・ TSH 増加 ・ GSH 濃度減少(嗅上皮、呼吸上皮) ・ 血清無機ヨウ化物増加

(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 時間吸入ばく露して、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ばく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、ヨウ化メチルのばく露により 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、58)

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。第3版の改訂に当たっては、厚生労働省から、作物残留試験（ブロッコリー、アスパラガス等）の成績等が新たに提出された。

¹⁴Cで標識したヨウ化メチルの植物代謝試験の結果、未変化のヨウ化メチルはいずれの試料からも検出されず、10%TRRを超える代謝物は認められなかった。

ヨウ化メチルを分析対象化合物とした作物残留試験の結果、ヨウ化メチルの最大残留値は、くん蒸処理を3時間行い、ガス抜き後に1日経過したブロッコリーの0.44 mg/kgであった。

¹⁴Cで標識したヨウ化メチルのラットを用いた動物体内動態試験の結果、ヨウ化メチルはラット体内に速やかに吸収され、血漿中放射能は経口投与で投与4～6時間後、吸入ばく露でばく露0～2時間後にC_{max}に達した後、減少した。雄の経口投与での吸収率は103%～122%、吸入ばく露での吸収率は90.7%～103% [投与（ばく露）後48時間]、雌の経口投与での吸収率は111%～134%、吸入ばく露での吸収率は92.3%～96.4% [投与（ばく露）後168時間]と算出された。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、全ての投与群で主に呼気（炭酸ガス）中に排泄された。排泄速度は投与量、ばく露経路にかかわらず同等であった。尿中における代謝物としてB、C、D、E、F、G、H、Iが認められた。

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、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

ウサギを用いた発生毒性試験において、母動物に影響が認められない用量における着床後死亡胚の増加等が認められた。

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、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

植物代謝試験において、10%TRRを超える代謝物が認められなかったことから、農作物中のばく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等は表49、単回経口投与等により生ずると考えられる毒性影響等は表50に示されている。

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許容一日摂取量（ADI）を表51のように試算した。

表 51 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 か月間 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

以上の試算結果から、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ことから、これを ADI と設定した。

本剤においては、経口投与試験のほか、吸入ばく露による毒性試験も実施されている。吸入ばく露による毒性試験においても、単回経口投与によっても生じうると判断される毒性影響があることから、単回経口投与等による影響の検討にあたっては、吸入ばく露による毒性試験の結果も用いることとした。

ヨウ化メチルの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量又は最小毒性量のうち最小値は、ウサギを用いた発生毒性試験（吸入ばく露）の 2 ppm [0.451 mg/kg 体重/日（経口投与量換算値）] であり、認められた所見は母動物に影響が認められない用量における着床後死亡胚の増加等であったことから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性を対象として急性参照用量（ARfD）を設定することが妥当と考えられた。ウサギを用いた発生毒性試験（吸入ばく露）における無毒性量の経口投与量換算値を根拠として安全係数 100 で除した場合の値は 0.0045 mg/kg 体重/日となる。一方、ウサギを用いた発生毒性試験（吸入ばく露）の無毒性量は 2 ppm、最小毒性量は 10 ppm であり一定のマージンがあること、当該試験は吸入ばく露試験の結果から換算値を用いていることに対し ADI は経口投与試験の結果を根拠としていること等を総合的に考慮すると、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する ARfD を ADI と同値としても安全性は担保できると判断し、ARfD を 0.005 mg/kg 体重と設定した。

一般の集団に対しては、ヨウ化メチルの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 5 ppm [3.53 mg/kg 体重/日（経口投与量換算値）] であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.035 mg/kg 体重を ARfD と設定した。

ただし、ヨウ化メチルの使用により、食品に残留するヨウ素の摂取量が増加し、

ヨウ素の過剰摂取とならないように、リスク管理機関において、引き続き関連情報の収集に努めるべきと考える。

ADI	0.005 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	亜急性毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	90 日間
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	5 mg/kg 体重/日
(安全係数)	1,000
ARfD	0.035 mg/kg 体重
※一般の集団	
(ARfD 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	全身吸入ばく露
(無毒性量)	3.53 mg/kg 体重/日(経口投与量換算値)
(安全係数)	100
ARfD	0.005 mg/kg 体重
※妊婦又は妊娠している可能性のある女性	
(ARfD 設定根拠資料)	発生毒性試験
(動物種)	ウサギ
(期間)	妊娠 6~28 日
(投与方法)	全身吸入ばく露
(無毒性量)	0.451 mg/kg 体重/日(経口投与量換算値)
(安全係数)	100

表 49 各試験における無毒性量等

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 ¹⁾
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
	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 ばく露群の 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 ₁ 雄：5 ppm F ₁ 雌：5 ppm 児動物： F ₁ 雄雌：50 ppm F ₂ 雄雌：50 ppm	親動物： P 雄：20 ppm P 雌：20 ppm F ₁ 雄：20 ppm F ₁ 雌：20 ppm 児動物： F ₁ 雄雌：— F ₂ 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 及び摂餌量減少 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められ ない)
	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、呼吸上皮化生等
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 雌：0、26.8、79.2、 222	雄：— 雌：—	雄：23.6 雌：26.8	雌雄：甲状腺・上皮小 体絶対及び比重量増 加等
	18 か月間 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 ¹⁾
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：着床後死亡胚増 加等 (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

—：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。

表 50-1 単回経口投与等により生ずると考えられる毒性影響等
(一般の集団)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に 関連するエンドポイント ¹⁾ (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	急性毒性試験 ①	雄：50、75、85、100、 250 雌：50、100、150、250、 350	雄：50 雌：－ 雄：排便減少 雌：ラッセル音、呼吸異常
	急性毒性試験 ②	雌：100、125、140	雌：－ 雌：ラッセル音、排便減少等
	90日間亜急性 毒性試験	0、5、10、25、50	雄：25 雄：体重増加抑制
	2年間慢性毒 性/発がん性併 合試験 (吸入ばく露)	0、5、20、60 ppm 0、3.53、14.1、42.4 (経口投与量換算値 ²⁾)	雌雄：3.53 雌雄：TSH 増加
	急性神経 毒性試験 (吸入ばく露)	0、25、100、400 ppm 0、41.8、167、669 (経口投与量換算値 ³⁾)	雌雄：41.8 雌雄：体温低下、移動及び総運動量の 減少等
	2世代繁殖試 験 (吸入ばく露)	0、5、20、50 ppm 0、8.36、33.4、83.6 (経口投与量換算値 ³⁾)	雌雄：33.4 雌雄：体重増加抑制
	発生毒性試験 (吸入ばく露)	0、5、20、60ppm 0、8.36、33.4、100 (経口投与量換算値 ³⁾)	母動物：33.4 母動物：体重減少及び摂餌量減少
マウス	急性毒性試験	100、175、200、 225、250	雄：100 雌：100 雄：活動低下、不安定歩行、努力呼吸 等 雌：排便減少、粗毛及び摂餌量減少
	一般薬理試験 (一般状態)	雄：12.5、25、50、 100、200	雄：50 雄：自発運動の低下、腹臥位、よろめ き歩行、半眼状態及び警戒性の低下
	90日間亜急性 毒性試験	0、133、400、1,200 ppm 雄：0、23.6、65.3、212 雌：0、26.8、79.2、 222	雄：65.3 雄：排便減少
ARfD			NOAEL：3.53 SF：100 ARfD：0.035
ARfD 設定根拠資料			2年間慢性毒性/発がん性併合試験(吸

注) 経口投与毒性試験の溶媒はコーン油が用いられた。

ARfD : 急性参照用量、NOAEL : 無毒性量、SF : 安全係数

— : 無毒性量は設定できなかった。

1) : 最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

2) : 換算値は下記の式から算出された。

$$\text{濃度(ppm)} \times [(141.95^a)/24,460 \times 1,000 \text{ L/m}^3]^b \times [0.682 \text{ m}^3]^c \times [6 \text{ 時間}/24 \text{ 時間}]^d \times 1^e \times [5 \text{ 日間}/7 \text{ 日間}]^d$$

a : 分子量

b : 1 m³ 当たりの検体量 mg (参照 66)

c : 24 時間の体重当たりの呼吸量 (参照 68)

d : ばく露時間補正值

e : 吸収率 (参照 65)

3) : 換算値は下記の式から算出された。

$$\text{濃度(ppm)} \times [(141.95^a)/24,460 \times 1,000 \text{ L/m}^3]^b \times [1.152 \text{ m}^3]^c \times [6 \text{ 時間}/24 \text{ 時間}]^d \times 1^e$$

a : 分子量

b : 1 m³ 当たりの検体量 mg (参照 66)

c : 24 時間の体重当たりの呼吸量 (参照 67)

d : ばく露時間補正值

e : 吸収率 (参照 65)

表 50-2 単回経口投与等により生ずると考えられる毒性影響等
(妊婦又は妊娠している可能性のある女性)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に 関連するエンドポイント ¹⁾ (mg/kg 体重/日)
ウサギ	発生毒性試験 (吸入ばく露)	0、2、10、20 ppm	胎児：0.451
		0、0.451、2.26、4.51 (経口投与量換算値 ²⁾)	胎児：着床後死亡胚の増加等
ARfD			NOAEL：0.451 SF：100 ARfD：0.005
ARfD 設定根拠資料			ウサギ発生毒性試験(吸入ばく露)

ARfD：急性参照用量、NOAEL：無毒性量、SF：安全係数

1)：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

2)：換算値は下記の式から算出された。

$$\text{濃度(ppm)} \times [(141.95^a) / 24,460 \times 1,000 \text{ L/m}^3]^b \times [0.36 \text{ m}^3]^c \times [6 \text{ 時間} / 24 \text{ 時間}]^d \times 0.432^e$$

a：分子量

b：1 m³当たりの検体量 mg (参照 66)

c：24 時間の体重当たりの呼吸量 (参照 68)

d：ばく露時間補正值

e：吸収率 (参照 65)

<別紙1：代謝物/分解物略称>

略称	化学名
B	S-メチルグルタチオン
C	S-メチルシステイン
D	メチルチオピルビン酸
E	S-メチルシステイン-オキシド
F	メチルメルカプツール酸
G	メチルメルカプツール酸スルフォキシド
H	N-(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
α_2 -G 比	α_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])
AUC	薬物濃度曲線下面積
β -G 比	β -グロブリン比
BUN	血液尿素窒素
C _{max}	最高濃度
Cre	クレアチン
GGT	γ -グルタミルトランスフェラーゼ (= γ -グルタミルトランスぺプチターゼ [γ -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 ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	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
MCHC	平均赤血球血色素濃度
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

略称	名称
RBC	赤血球数
rT ₃	リバーストリヨードサイロニン
T _{1/2}	消失半減期
T ₃	トリヨードサイロニン
T ₄	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 _{max}	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] 実施年度	使用量 (処理方法)	試験 区数	回 数	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					ヨウ化メチル			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
ブロッコリー [花蕾] 2016年度	48 g ai/m ³ (容器内密閉 3時間くん蒸)	1	1	1 ^b	0.24	0.23		
				3 ^b	0.30	0.30		
		1	1	1 ^b	0.44	0.42		
				3 ^b	0.26	0.26		
アスパラガス [若茎] 2017年度	30 g ai/m ³ (容器内密閉 2時間くん蒸)	1	1	1 ^b	<0.01	<0.01		
				3 ^b	<0.01	<0.01		
トマト ^a (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		
	500 kg ai/ha (3日間土壌くん蒸)	1	1	78	<0.01	<0.01		
				66	<0.01	<0.01		
		1	1	73	<0.01	<0.01		
				80	<0.01	<0.01		
かぼちゃ [果実] 2016年度	48 g ai/m ³ (容器内密閉 3時間くん蒸)	1	1	1 ^b	<0.01	<0.01		
				3 ^b	<0.01	<0.01		
		1	1	1 ^b	0.06	0.06		
				3 ^b	<0.01	<0.01		
メロン ^a (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		
				91	<0.01	<0.01		
しょうが ^a (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		
				195	<0.01	<0.01		
葉しょうが ^a (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		
				134	<0.01	<0.01		

作物名(栽培形態) [分析部位] 実施年度	使用量 (処理方法)	試験 区数	回 数	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					ヨウ化メチル			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
くり (施設) [果実] 2002年度	50 g ai/m ³ (容器内密閉 4時間くん蒸)	1	1	0 ^c	0.10	0.10	0.13	0.12
				1	0.04	0.04	0.02	0.02
				3	0.03	0.04	0.02	0.02
				7	0.02	0.02	<0.01	<0.01
くり (施設) [果実] 2005年度	50 g ai/m ³ (容器内密閉 4時間くん蒸)	1	1	0 ^c	0.13	0.12	0.07	0.07
				1	0.04	0.04	0.02	0.02
				3	0.05	0.05	0.03	0.03
				7	0.04	0.04	0.02	0.02
みょうが ^a (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		
				188	<0.01	<0.01		

/: データなし

・適用のない作物については、作物名に^aを付した。

b: ガス抜きからの経過日数

c: 4時間くん蒸後ガス抜きを30分行ったのち採取

<別紙4：推定摂取量>

農産物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：55.1 kg)		小児(1～6歳) (体重：16.5 kg)		妊婦 (体重：58.5 kg)		高齢者(65歳以上) (体重：56.1 kg)	
		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)
ブロッコリー	0.42	5.2	2.18	3.3	1.39	5.5	2.31	5.7	2.39
かぼちゃ	0.06	9.3	0.56	3.7	0.22	7.9	0.47	13	0.78
くり	0.12	0.6	0.07	0.3	0.04	0.1	0.01	0.7	0.08
合計			2.81		1.65		2.80		3.25

注)・農産物の残留値は、登録又は申請されている使用時期・使用回数によるヨウ化メチルの最大の平均残留値を用いた(参照 別紙3)。

- ・「ff」：平成17～19年の食品摂取頻度・摂取量調査(参照62)の結果に基づく食品摂取量(g/人/日)
- ・「摂取量」：残留値及び食品摂取量から求めたヨウ化メチルの推定摂取量(μg/人/日)
- ・アスパラガスは、全データが定量限界未満であったことから、摂取量の計算には用いなかった。

<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、一部公表
- 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 ¹⁴C-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 ¹⁴C-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）：財団法人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：財団法人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 HaskellSM 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 HaskellSM 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第0523003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 食品健康影響評価の結果の通知について (平成20年12月4日付け府食第1315号)
 - 47 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)
 - 48 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
 - 49 ¹⁴C-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
 - 50 作物残留試験 (しょうが、葉しょうが、みょうが) : 財団法人日本食品分析センター、2007年、未公表
 - 51 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安0526第3号)
 - 52 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
 - 53 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
 - 54 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
 - 55 食品健康影響評価の結果の通知について (平成23年2月10日付け府食第128号)
 - 56 食品、添加物等の規格基準 (昭和34年厚生省告示第370号) の一部を改正する件 (平成23年12月27日付け厚生労働省告示第476号)
 - 57 食品健康影響評価について (令和4年3月23日付け厚生労働省発食0323第6号)
 - 58 農薬抄録ヨウ化メチル (くん蒸剤) : 井筒屋化学産業株式会社、令和2年11月20日改訂、未公表
 - 59 ヨウ化メチル (くん蒸剤) かぼちゃ作物残留試験最終報告書 (GLP 対応) : 一般社団法人日本くん蒸技術協会、2017年、未公表

- 60 ヨウ化メチル（くん蒸剤）ブロッコリー作物残留試験最終報告書（GLP 対応）：一般社団法人日本くん蒸技術協会、2017 年、未公表
- 61 ヨウ化メチル（くん蒸剤）アスパラガス作物残留試験報告書：一般財団法人日本食品分析センター 多摩研究所、2017 年、未公表
- 62 平成 17～19 年の食品摂取頻度・摂取量調査（薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会資料、2014 年 2 月 20 日）
- 63 食品健康影響評価に係る提出資料について：井筒屋化学産業株式会社、令和 4 年 6 月 9 日、未公表
- 64 食品健康影響評価に係る提出資料について：井筒屋化学産業株式会社、令和 4 年 7 月 13 日、未公表
- 65 食品健康影響評価に係る提出資料について：井筒屋化学産業株式会社、令和 5 年 11 月 1 日、未公表
- 66 トキシコロジー、日本トキシコロジー学会教育委員会、朝倉書店、175～185 頁、2002 年
- 67 M. B. Snipes, R. O. McClellan, J. L. Mauderly and R. K. Wolff: Retention patterns for inhaled particles in the lung: comparisons between laboratory animals and humans for chronic exposures, Health Physics 1989; 57, Sup. I, 69-78
- 68 医薬品の残留溶媒ガイドラインについて（平成 10 年 3 月 30 日付け医薬審第 307 号）
- 69 ヨウ化メチルの提出資料に関する確認事項回答：令和 6 年 3 月 21 日