

厚生労働行政推進調査事業費補助金（化学物質リスク研究事業）

R7 年度終了報告書

家庭用品中有害物質の試験法及び規制基準設定に関する研究

「未規制物質の有害性評価に関する研究」

研究分担者 井上 薫 国立医薬品食品衛生研究所安全性予測評価部室長

要旨

本分担研究は、家庭用品規制法における未規制物質について、有害性情報の収集と有害性評価値案の検討により、有害性評価を行うことを目的としている。2024 年 7 月に、家庭用品安全対策調査会において、長期影響に関する検討対象物質選定スキームと今後詳細評価を行う物質が承認された。そこで、今年度は、長期影響の検討対象物質リストに掲載された 9 物質のうち、二ヨウ素とエチレンオキシド (EO) について、詳細評価における有害性評価値設定等の検討に資する毒性情報の収集・整理を行い、導出が可能な場合は有害性評価値案の検討を行った。二ヨウ素については、化学的形態（分子状ヨウ素及びヨウ化物イオン）毎に有害性情報を整理し、可能な場合は無毒性量 (NOAEL) を判断したが、家庭用品からの曝露経路として想定される吸入経路の有害性情報は無かった。EO については、化審法で既にリスク評価（評価Ⅱ）が実施されているため、評価Ⅱ以降に公表された有害性情報を確認したが、本検討において新たに評価すべき有害性情報は無いと判断し、EO の吸入および経口経路の各毒性項目の有害性については、評価Ⅱの有害性情報の詳細資料に示された評価内容及び有害性評価値を本評価でも採用するのが妥当であると考えた。

以上の検討結果は、一研究者による判断に基づくものであるため、調査会等で審議する際は、事前に複数の毒性学専門家等により客観的レビューを受ける必要がある。

A. 研究目的

家庭用品に使用される化学物質については、昨今の生活様式の多様化に伴い、新たな形態の家庭用品や化学物質が使用されており、未規制物質による健康被害が懸念されている。そこで、本分担研究は、「有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律」（家庭用品規制法）における

未規制物質について、有害性情報の収集と有害性評価値案の検討により、有害性評価を行うことを目的としている。

最近、家庭用品安全対策調査会において、検討対象物質選定スキームを活用した今後の家庭用品の安全対策について議論され、2024 年 7 月に長期影響に関する検討対象物質選定スキーム

と今後詳細評価を行う物質が承認された。この検討対象物質選定スキームに従って選定された物質について、詳細評価（分析法開発、実態調査（国内流通品の分析、国内外での使用実態に関する詳細調査等）、曝露評価、曝露経路に応じた有害性評価値設定等）を行い、規制の必要性の有無やリスク管理方法について議論されることとなった。

そこで、今年度は、検討対象物質選定スキームに基づき選定され、詳細評価に向けた予備調査を経て作成された長期影響の検討対象物質リストに掲載された9物質のうち、二ヨウ素とエチレンオキシド (EO)について、詳細評価における有害性評価値設定等の検討に資する毒性情報の収集・整理を行い、導出が可能な場合は有害性評価値案の提案を行った。

B. 研究方法

1) 二ヨウ素

二ヨウ素の有害性情報収集については、化審法スクリーニング評価と同じ方法で情報源を検索した。具体的には、信頼性が担保された情報を得るため、基本的には「政府向け GHS 分類ガイダンス（令和元年度改訂版（Ver. 2.2））」の図表 3.1.2 に記載されている「List 1 の情報源」とした。有害性情報が少ない場合等は、信頼性があると考えられるその他の情報源（OECD eChemPortal 等）も調査の対象とした。

収集した有害性情報については、毒性項目毎、曝露経路毎に整理した。また、定量的な有害性評価に資する情報を選別し、その試験結果を評価した。

なお、二ヨウ素は、国内に流通する製品に含有することが確認されているものの、製品中での化学的形態（分子状ヨウ素またはヨウ化物イオン）を確認できていない。そのため、本検討では化学的形態毎に有害性情報を整理し、可能な

場合は各毒性試験の無毒性量（NOAEL）等を判断し、有害性評価値案の算出は実製品中の化学的形態に関する情報が得られた後に行うこととした。

2) EO

本物質については、2018 年 3 月に「化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律」（化審法）のリスク評価（評価Ⅱ）が行われた経緯があるため、本検討では、2018 年以降に公表された情報源（国内外のリスク評価機関等が公表した評価資料）の有無を調査し、評価Ⅱで参照していない情報源があった場合は、評価Ⅱで参照していない毒性試験結果等の有無を調査した。新たな有害性情報（毒性試験結果等）があった場合は、その内容を精査・評価した。吸入及び経口経路については、評価Ⅱにより導出された各曝露経路の有害性評価値の更新が必要かどうかを検討した。経皮経路については、評価Ⅱの対象外であるため、各毒性項目について有害性情報があった場合は評価し、導出が可能な場合は有害性評価について検討した。

C. 結果及び考察

1) 二ヨウ素

分子状ヨウ素及びヨウ化物の有害性について、得られた有害性情報を整理し、別添 1 及び 2 にまとめた。

二ヨウ素に関する有害性情報は、American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH)、Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) など複数の情報源から有害性情報を得ることができた。

分子状ヨウ素及びヨウ化物いずれについても、吸入及び経皮曝露の慢性影響（一般毒性、生殖発生毒性、発がん性）に関する有害性情報はなかった。

経口曝露による一般毒性として、甲状腺への影響が確認された。分子状ヨウ素は、曝露経路に関わらず、生体内に入り吸収されるとヨウ化物イオンになることが確認されているが、同用量を曝露したラットにおいて、分子状ヨウ素とヨウ化物イオンの甲状腺への影響が異なることが確認された研究報告があり (Sherer et al., 1991)、WHO の水質ガイドライン値設定において、ヨウ化物に関するラットを用いた飲水投与試験データに基づいてヨウ素の飲用水の健康基準値を導出することは適切ではないとされている。Sherer らの研究報告及び WHO の判断は、今後、家庭用品に使用される二ヨウ素の有害性評価値を導出する際に、ヨウ素の化学的形態や種差を考慮する必要がある可能性を示している。

分子状ヨウ素の生殖発生毒性については、反復投与毒性試験と生殖／発生毒性スクリーニング併合試験では親動物及び児動物ともに影響はみられず NOAEL は最高用量の 10 mg/kg/day、マウスの発生毒性試験では胎児の骨格への影響に基づき LOAEL 1500 µg/L であると考えられた。

ヨウ化物の生殖発生毒性については、試験情報はあったものの、1 用量の試験であることや試験結果の詳細を確認できないことを理由に、NOAEL の検討はできなかった。

遺伝毒性については、分子状ヨウ素及びヨウ化物ともに、in vivo 試験の情報は無いものの、in vitro 試験で陰性であったことから、総合的に判断して本物質に遺伝毒性（変異原性）はないと考えられた。

発がん性については、分子状ヨウ素の発がん性について検索した試験はなく、ACGIH(2008)では、分子状ヨウ素及びヨウ化物としての発がん性区分を A4 (ヒトでの発がん物質として分類できない)としていた。ヨウ化物の発がん性については、ヒトでの甲状腺腫瘍についての複数の疫学研究報告があったが、家庭用品から曝露されるヨウ素について評価するために適切な有害

性情報ではないと考えられた。また、ラットを用いた 2 年間飲水投与試験 (Takegawa et al. 1998)があったが、甲状腺腫瘍は増加せず、最高用量群のみに顎下腺の扁平上皮癌の発生増加（性別の統計学的解析では有意差なし）がみられただけだった。

2) EO

本物質に関する結果は、別添 3 の通りである。結果の概要は以下の通りである。

化審法の評価Ⅱの実施年 (2018 年)以降に公表された情報源 (国内外のリスク評価機関等が公表した評価資料) の有無を調査した結果、米国毒性物質疾病登録庁 Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) による Toxicological Profile for Ethylene Oxide (2022)が確認された。その他、評価Ⅱでは参照していなかった以下の情報源も確認された。

- ・ National Toxicology Program (NTP) Report on Carcinogens, Fifteenth Edition (2021)
- ・ 豪州 the National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme (AUNICNAS) Oxirane: Human health tier II assessment (2014)
- ・ 欧州化学品庁(ECHA) Dossier

そのため、ATSDR (2022)及びその他の 3 つの情報源について内容を精査し、評価Ⅱにおいて評価していなかった毒性情報の有無を確認することとした。その結果、いずれの情報源においても、吸入および経口経路の人健康に関する有害性について新たに評価すべき有害性情報はなかったため、EO の吸入および経口経路の各毒性項目の有害性については、評価Ⅱの有害性情報の詳細資料に示された評価内容及び有害性評価値を本評価でも採用することが妥当であると考えた。

なお、評価Ⅱにおける有害性評価値は、吸入経路については、ラット2年間吸入試験 (Snellings et al., 1984, Garman et al., 1985, Garman et al., 1986) においてみられた単核球性白血病及び原発性脳腫瘍の発生増加をエンドポイントとした 10^{-5} 発がんリスクレベル $9.20 \times 10^{-5} \text{ mg/m}^3$ (閾値なし (=変異原性あり) 発がん物質として評価) が、経口経路については、本物質が常温でガスであるため、有害性評価値の導出ができないことから、吸入経路の有害性評価値から換算された $3.68 \times 10^{-5} \text{ mg/kg/day}$ が導出されていた。

EO の経皮曝露による有害性については、本物質には皮膚刺激性があるため、慢性曝露 (反復曝露) した場合は皮膚傷害を誘発する可能性が高いが、得られた情報源を調査した結果、本物質の慢性曝露による皮膚刺激性について、閾値を設定できるような情報はなかった。また、ヒト及び動物における一般毒性、生殖発生毒性については、経皮経路の有害性情報はなかった。発がん性については、マウスに週3回延べ493日間曝露した試験があり、発がん性は確認されなかったが、曝露の際に化学物質の揮発性により減退した可能性があるため、結果の信頼性は低いと考えた。以上のことから、現時点では、経皮経路の一般毒性、生殖発生毒性、発がん性に関する有害性評価値を導出することはできないと判断した。

D. まとめ

1) 二ヨウ素

ヨウ素については、化学的形態 (分子状ヨウ素とヨウ化物イオン) 毎に有害性について情報を整理した。ヨウ素は、家庭用品としては、スプレー製品や加湿器のタンク除菌剤に使用されている。したがって、主な曝露経路は吸入曝露が

想定される。しかしながら、本検討では経口曝露の有害性情報しか得ることができなかった。また、分子状ヨウ素は化学的形態や曝露経路に関わらず、体内に入り吸収されるとヨウ化物イオンになることが確認できたが、吸収される前の化学的形態 (例: 粘膜や皮膚に接触すると分子状ヨウ素はヨウ化物イオンになるか等) については、各評価書の記載が様々であったため、明確に確認することができなかった。家庭用品の製品中でのヨウ素の化学的形態の確認が必要な状況であるが、家庭用品由来のヨウ素の有害性評価 (有害性評価値導出を含む) において、どの化学的形態に着目すべきか判断することは、今後の検討課題になると考える。また、本検討では一生涯曝露を前提とした評価を試みているが、製品からの曝露シナリオを特定し、家庭用品からの曝露を想定した曝露期間を特定することも、今後の検討課題になると考える。今後、ヨウ素に関する有害性評価値を設定する場合は、ヨウ素が必須元素であることから、ヒトの健康維持に必要とされるレベルを下回らないよう注意する必要がある。ATSDR (2004)、CICAD (2009) では経口経路の Minimal Risk Level (MRL) または Tolerable Daily Intake (TDI) を 0.01 mg/kg/day と設定していたが、この値は、過剰なヨウ素摂取からヒト健康を保護することと、食餌由来の必須摂取レベルと矛盾しないことの両方の要件を満たしているとしていた。家庭用品のための有害性評価値を導出する際は、生体内のヨウ素の背景レベルや必須摂取量を考慮することも、忘れてはならない。

2) EO

本検討では、長期影響の評価物質選定スキームによって選定されたエチレンオキシドの有害性について、吸入および経口経路については化審法の評価Ⅱにおいて設定された有害性評価値

の見直しの可否を、経皮経路については有害性評価値導出に資する有害性情報の有無を確認した。その結果、吸入および経口経路については、新たに評価すべき有害性情報は確認されなかったため、評価Ⅱにおいて設定された有害性評価値を本評価でも採用することが妥当であると考えた。また、経皮経路については、有害性評価値導出の根拠に資する有害性情報はなかったため、有害性評価値を導出することはできなかった。

本評価結果は、分担研究者一名による判断結果であるため、今後、家庭用品に含有する物質の有害性評価、リスク評価を行う場合は、第三者（複数の毒性学専門家）による客観的レビューが必要である。また、評価時期によっては、本検討で行った通り、他機関による最新の評価結果あるいは有害性情報の有無を確認した上で、本評価結果の更新の可否を判断することに留意が必要である。

E. 研究発表

E1. 論文発表

なし

E.2 学会発表

- 1) 井上薫・田原麻衣子・河上強志：家庭用品に使用されるポリヘキサメチレンビグアニドの長期影響に関する有害性評価。
第 62 回全国衛生化学技術協議会年会，高崎，2025 年 11 月 7 日（ポスター発表）

F. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

G. 引用文献

別添 1～3 の通り

別添 1: ニヨウ素（分子状ヨウ素）の有害性

【はじめに】

ヨウ素は天然に存在する元素であり、甲状腺ホルモンの構成成分としてヒトの生理機能に不可欠な必須微量元素である。

毒性はヨウ素の化学形態に依存する。ATSDR (2004)によると、分子状ヨウ素 (I_2) は比較的強力な酸化剤であり、タンパク質との酸化還元反応により傷害を引き起こすため、この I_2 の作用が局所消毒剤および飲料水用抗菌消毒剤として使用される根拠となっている。また、ニヨウ素はポビドンヨード (PVP-I) 等のポリマー複合体やヨードホルム (Iodophor) の形態で、実際の殺生物活性を担う「遊離ヨウ素」を供給する製剤としても広く使用されている。高濃度の I_2 蒸気に曝露されると、上気道刺激および酸化損傷を引き起こす可能性がある。曝露後に吸収されるヨウ素の化学的形態に関わらず、甲状腺にはヨウ化物イオンとして取り込まれるため、分子状ヨウ素曝露による影響は、甲状腺がヨウ化物イオンに曝露されることから生じるとしている。したがって、吸収された後の影響としては、甲状腺および甲状腺ホルモンへの影響、発がんなどが挙げられる。

ATSDR (2004)によると、ヒトにおいて、吸入曝露された分子状ヨウ素は吸収され、ヨウ化物イオンになると、経口曝露後に吸収されたヨウ化物と同様の影響を及ぼすとされている。また、WHO CICAD72 (2009)によると、吸収されたヨウ素の代謝は、無機ヨウ素の曝露経路に関わらず類似しており、経口摂取したヨウ化ナトリウム、吸入したヨウ化メチル (CH_3I)、および分子状ヨウ素はすべて、速やかにヨウ化物イオンに変換されると示されていた。つまり、吸入曝露したときの化学形態が分子状であっても、吸収後はヨウ化物イオンになり、その毒性影響はヨウ化物を経口曝露した場合と同様であると考えられる。しかし、後述するラットを用いたニヨウ素およびヨウ化物による毒性の比較試験 (Sherer et al. (1991))において、甲状腺重量や甲状腺ホルモンへの影響が曝露時のヨウ素の化学形態により異なっていたことから、消化管における代謝物はヨウ素とヨウ化物で異なる可能性があり、ニヨウ素が曝露された場合の甲状腺への影響はヨウ化物が曝露された場合とは同じとは限らない可能性があることに留意しなければならない。Iodine in drinking-water Background document for development of WHO Guidelines for drinking-water quality (2020)によると、評価当時、ヨウ素による甲状腺毒性（甲状腺ホルモンの過剰産生）の誘発を根拠としたヒト及び動物の閾値を同定するために利用可能な毒性情報が不十分であるため、水質ガイドライン値を導出することができなかったとしている。また、ヒトとラットでは甲状腺ホルモンの不均衡に対する感受性が異なるため (McClain, 1992)、動物データに基づきガイドライン値を導出することは適切ではないことや、血液中の甲状腺ホルモン濃度に対するヨウ素の影響は、ヨウ化物による影響とは異なるため (Thrall & Bull, 1990 年 ; Sherer, Thrall & Bull, 1991 年 ; Robison et al., 1998 年)、ヨウ化物に関するラットを用いた飲水投与試験データに基づいてヨウ素の飲用水の健康基準値を導出することは適切ではないとしている。この WHO の判断は、今後、家庭用品に使用されるニヨウ素の有害性評価値を導出する際に、ヨウ素の化学形態や種差を考慮する必要がある可能性を示している。

＜参考＞長期影響スキームからニヨウ素が選択された根拠

本物質が、長期影響スキームにより選定された根拠は、ACGIH が 2008 年に設定した TVL-TWA 0.01 ppm (0.1mg/m³) (分子状ヨウ素及びヨウ化物、吸入可能な分画及び蒸気として) で

あった。この値の根拠は、過剰に食品中ヨウ素を摂取した場合に懸念される健康影響が甲状腺機能低下であり、全米医学アカデミーが設定したヨウ素摂取量の上限が 1.1 mg/day であること、推奨される 1 日摂取量は 150 µg/day であるが、上限量との差である安全マージンが約 1 mg/day あり、この値から成人の一日呼吸量を 10 m³/day として求めた値 0.1 mg/m³ (0.01 ppm) を経口及び吸入経路からの吸収を考慮した TVL-TWA としていた。

なお、ACGIH では、TLV-STEL（短時間ばく露限界値：作業者が 1 日の作業時間のうち、どの 15 分間においても超えてはならない化学物質の平均ばく露濃度）として 0.1 ppm (1 mg/m³、分子状ヨウ素蒸気として)を設定していたが、この値はヒトや動物における上部気道や粘膜への刺激性を根拠としていた。

【二ヨウ素の水溶性について】

分子状ヨウ素が生体内でどのような化学的形態になるかの参考とするため、水との反応性（水溶性）について調査した。

Iodine in drinking-water Background document for development of WHO Guidelines for drinking-water quality (2020)によると、分子状ヨウ素（I₂）を水に加えると、pH に依存した加水分解反応が起こり、次亜ヨウ素酸（HOI）とヨウ化物イオン（I⁻）が生成される。pH 2～7 におけるヨウ素加水分解は、以下のとおりである。



また、ACGIH (2008)によると、分子状ヨウ素は水にわずかに溶解し（0.034 g/100 mL, 25°C）、クロロホルム、アルコール、氷酢酸、グリセロールオイルなどの有機溶媒に可溶とされている。ヨウ化カリウムまたは他のヨウ化物の濃水溶液にも溶解する。

【有害性情報の収集】

二ヨウ素については、以下の情報源から有害性情報を収集することができた。二ヨウ素やヨウ素酸塩（ヨウ素酸カリウム（KIO₃）等）はヨウ化物イオンとなりほぼ完全に吸収される。そのため、多くの機関で二ヨウ素およびヨウ化物を対象として評価書等をまとめていた。本検討では、二ヨウ素またはヨウ素添加水¹等を用いた試験情報を中心に整理した。

- ACGIH (2008): American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH), Iodine and Iodides: TLVs and BEIs Documentation.
- ATSDR (2004): Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR), Toxicological Profile for Iodine.
- DFG (2017): Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), The MAK Collection for Occupational Health and Safety, MAK Value Documentations: Iodine and inorganic iodides.
- European Chemicals Agency (ECHA) Dossier (access on Apr. 29, 2026)
- 日本産業衛生学会 許容濃度 ヨウ素 (1968):
- 政府による GHS 分類結果 (2014)

¹ ヨウ素添加水（Iodinated water）：飲用水の消毒を目的として、分子状ヨウ素（I₂）や、それを放出する化合物を添加した「水（媒体）」を指す。

- US EPA (2006): United States Environmental Protection Agency (US EPA), Reregistration Eligibility Decision (RED) for Iodine and Iodophor Complexes. (Docket: EPA-HQ-OPP-2006-0599)
- WHO (2020): World Health Organization (WHO), Iodine in drinking-water: Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality.
- WHO/IPCS (2009): World Health Organization (WHO), Concise International Chemical Assessment Document 72 (CICAD 72): Iodine and Inorganic Iodides: Human Health Aspects.
- WHO/JECFA (1989): World Health Organization (WHO), Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), Toxicological Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants (WHO Food Additives Series 24).

【分子状ヨウ素の有害性】

本検討では、分子状ヨウ素が曝露されたことが明らかな有害性情報について、毒性項目毎、曝露経路毎に整理した。また、可能な場合は無毒性量（NOAEL）を判断した。

1. 一般毒性

二ヨウ素の一般毒性については、経口曝露のみ疫学研究及び動物試験が得られ、主に甲状腺への影響を検索していた。本評価では、慢性影響を評価することを目的とするため、曝露期間が 14 日以下の試験は評価の対象外とした。

1-1. 経口

(1) ヒト

ヒトの甲状腺機能に対する浄水用ヨウ素錠剤（過ヨウ化水素酸テトラグリシン：曝露されたヨウ素の化学形態として分子状ヨウ素とヨウ化イオン）の影響を調べた試験（LeMar et al. 1995：WHO CICAD 72 (2009)、US EPA RED (2006)、ATSDR (2004)、WHO (2020) から二次引用）では、健康な成人ボランティア 8 名（男性 7 名、女性 1 名）を対象に、1 錠あたり 8 mg の遊離ヨウ素を放出する過ヨウ化水素酸テトラグリシン錠剤を 1 日 4 回（合計 32 mg/day、体重換算で約 0.46 mg/kg/day）90 日間経口投与し、投与開始前・投与 7 日後・投与 28 日後・投与 90 日後に採血した。その結果、投与開始 7 日目までに、血清中の甲状腺刺激ホルモン

（TSH）値に統計学的に有意な上昇が認められ、投与期間を通じて高値が維持された。一方、血清総 T4 および総 T3 濃度については、わずかな減少が観察されたものの、統計学的に有意な変化は認められなかった。また、超音波測定の結果、甲状腺体積が投与前に比し有意に増加し、投与開始 35 日目までにベースラインから平均 37% 増加した。これらの変化（TSH の上昇および甲状腺の肥大）はすべて可逆的であり、投与中止後 7 ヶ月以内に投与前の状態まで完全に回復した。なお、投与期間中、臨床的な甲状腺機能低下症や機能亢進症を発症した被験者はいなかった。この結果に基づき、US EPA RED (2006) では、本試験における NOAEL を 0.46 mg/kg/day 未満、甲状腺肥大を伴う不顕性甲状腺機能低下症に基づく LOAEL を 0.46 mg/kg/day と判断していた。また、ATSDR (2004)では、LOAEL (less serious)を 0.46 mg/kg/day, NOAEL を 0.0039 mg/kg/day（計算過程は不明）としていた。本評価でも本試験の LOAEL 0.46 mg/kg/day と判断するが、本試験サンプル数が少なく、曝露されたヨウ素の化学形態が分子状だけではないため、今後行う有害性評価値の導出においては本試験を根拠とはせず、参考扱いにするのが妥当であると考えた。

以下は、投与期間が14日間であるが、ヒトでの分子状ヨウ素とヨウ化物の影響を比較することを目的に実施した試験であるため、参考情報として示す。

ヒトの甲状腺機能に対するヨウ素 (I_2) とヨウ素イオン (I^-) の影響を比較した試験

(Robison et al. 1998 : WHO CICAD 72 (2009)、ATSDR (2004) より二次引用) では、甲状腺関連疾患の罹患歴がない健康な成人男性のボランティア 33 名 (1 群 6 または 7 例) に分子状ヨウ素 (I_2) またはヨウ素イオン (I^-) を 300 $\mu\text{g I/kg/day}$ または 1000 $\mu\text{g I/kg/day}$ の用量で 14 日間経口投与した。尿中へのヨウ素イオン排泄率の測定結果に基づくと、投与前のヨウ化物摂取量は約 100 $\mu\text{g/day}$ であると考えられた。両化学形態の高用量群で、投与終了 24 時間後の甲状腺刺激ホルモン (TSH) が、対照群 (塩化ナトリウム投与群) と比較して軽微だが統計的に有意な上昇を示し、投与終了 10 日後には対照群レベルに回復していた。血清中の総 T4、総 T3 レベルには統計学的有意差はなかった。分子状ヨウ素投与群では、感覚的な喉の刺激性 (burned throat) が観察されたが、臨床的には咽頭部の傷害を示す所見は認められなかった。また、ヨウ化イオン投与群では喉の刺激性は認められなかった。一方、低用量群では、TSH、T4、T3 レベルの有意な変動は認められなかった。この報告では、ヨウ素の化学的形態によるヒトの甲状腺への影響に差異はないことが示唆されているが、ATSDR (2004) によると、この報告は 1 群当たりの例数が少なく統計学的解析の検定力が弱いため、統計学的解析結果の解釈には留意が必要とされていた。試験全体の結果の解釈についても、精査が必要だと考えられる。

(2) 実験動物

ラットを用いた二ヨウ素の反復投与毒性試験と生殖／発生毒性スクリーニング併合試験

(OECD 422 ガイドライン準拠) (ECHA 登録ドシエ(2010)) では、雌雄 Wistar Han ラット (10 例/群/性) に二ヨウ素 (純度 99.8%) を 0、0.3、3 および 10(30) mg/kg/day の用量で、雄は 29 日間、雌は 41-47 日間 (交配前 2 週間～哺乳 4 日目まで) 強制経口投与 (溶媒 : DMSO) した。当初、高用量として 30 mg/kg/day が設定されたが、投与開始からわずか 2 日で雌 1 例が瀕死状態に陥り、安楽死処置した。この個体には、1 日で 10% に及ぶ急激な体重減少が認められたほか、病理組織検査において、十二指腸・空腸・盲腸の絨毛萎縮および胃粘膜の萎縮といった重篤な消化管粘膜の傷害が確認された。また、30 mg/kg/day の投与により、他の雌 1 例でも背を丸める姿勢や被毛の直立が、10 例中 5 例に体重減少といった毒性の徴候が認められた。これらの刺激性に起因すると考えられた毒性影響を受け、投与 4 日目から、最高用量群の投与量は 10 mg/kg/day に変更された。変更後の用量で試験を継続した結果、雌雄の親動物では、甲状腺を含むいずれの臓器、組織においても臓器重量、血清生化学的検査、病理組織学的検査において毒性影響は認められなかった。以上の結果より、本評価では、本試験の一般毒性に関する NOAEL は 10 mg/kg/day と考えられた。

以下は、ラットを用いた二ヨウ素およびヨウ化物による毒性の比較試験 (Sherer et al. (1991) : CICAD 72 (2009)、ECHA 登録ドシエ、WHO (2020)、DFG、ATSDR(2004) から二次引用) として実施されたため、本評価では、NOAEL を判断しなかった。この試験では、分子状ヨウ素 (二ヨウ素) と無機塩のヨウ化ナトリウム (NaI) を雌雄 SD ラット (6 匹/群/性) に二ヨウ素または NaI を 0、1、3、10、100 mg/L の濃度 (MAK (2017) によると、体重 400 g、一日飲水量 50 ml とした場合、0、0.125、0.375、1.25、12.5 mg/kg/day に相当) で 100 日間飲水投与した。その結果、全ての雄の NaI 投与群で甲状腺重量が対照群に比べて統計学的有意に増加し、雌では最高濃度群のみに甲状腺重量の有意な減少が観察された。一方、二ヨウ素投与群では、雌雄ともに甲状腺重量の変動は認められなかった。血中ホルモンへの影響について

は、二ヨウ素投与群では、血清トリヨードサイロニン（T3）濃度の減少、およびサイロキシニン/トリヨードサイロニン比（T4/T3 比）の有意な上昇を誘発し、ホルモンの不均衡が認められた。この変化は、雄よりも雌においてより低い濃度から認められ、統計学的解析（一元配置分散分析および Tukey の多重比較検定）の結果、雄では最高濃度群のみ有意な変化が認められたのに対し、雌では、より低い濃度（10 mg/L）から統計学的有意差（ $p \leq 0.05$ ）が検出された。一方、NaI 投与群においては、同等のヨウ素濃度においても血漿甲状腺ホルモンプロファイルへの影響は軽微であり、雄では T4/T3 比に有意な影響はなく、雌においても二ヨウ素に比べて変化の幅は小さく、1 mg/L と 100 mg/L で統計学的有意差が認められたものの、用量依存性は認められなかった。

この試験結果は、二ヨウ素が消化管内でヨウ化物に還元されるプロセスが知られているものの、二ヨウ素が消化管内で特有の反応産物を生成する可能性や、脱ヨード酵素

（Deiodinase）²を阻害する等、ヨウ化物とは異なる機序を持つことを示唆しており、二ヨウ素が曝露された場合の甲状腺への影響は、ヨウ化物が曝露された場合とは必ずしも同じではないことを証明している。したがって、二ヨウ素の有害性評価値をヨウ化物の有害性に基づき導出することを検討する場合は、この試験結果を考慮する必要がある。

2-2. 吸入

(1) ヒト

中長期間の吸入曝露によるヒトの一般毒性に関する情報は得られなかった。

(2) 実験動物

中長期間の吸入曝露による実験動物の一般毒性に関する情報は得られなかった。

2-3. 経皮

(1) ヒト

中長期間の経皮曝露によるヒトの一般毒性に関する情報は得られなかった。

(2) 実験動物

中長期間の経皮曝露による実験動物の一般毒性に関する情報は得られなかった。

2. 生殖毒性試験

3-1 経口

(1) ヒト

経口曝露によるヒトの生殖毒性に関する情報は得られなかった。

² 脱ヨード酵素（Deiodinase）：甲状腺ホルモンの代謝回転を制御するセレン含有酵素群。主に肝、腎、甲状腺等に発現する I 型（D1）は、循環血中の T3 供給の主要源であり、外因性物質によるその活性変化は血漿ホルモンプロファイルに直接的な影響を及ぼす。

(2) 実験動物

ラットを用いた二ヨウ素の反復投与毒性試験と生殖／発生毒性スクリーニング併合試験（OECD 422 ガイドライン準拠：ECHA 登録ドシエ(2010)）では、Wistar Han ラットに二ヨウ素を 0、0.3、3 および 10 (30) mg/kg/day の用量で強制経口投与した。当初、高用量として 30 mg/kg/day が設定されたが、投与開始からわずか 2 日で雌ラット 1 匹が瀕死状態に陥り、安楽死処置した。そのため、投与 4 日目から、この最高用量群の投与量は 10 mg/kg/day に下方修正された。雄は交配前 2 週間から解剖まで（計 29 日間）、雌は交配前 2 週間、交配期間、妊娠期間を経て授乳 4 日目まで（計 41～47 日間）投与した。その結果、生殖能（交配、不妊指数、受胎指数、交配前期間、黄体数、着床数）への影響は認められなかった。また、次世代（F1）への影響（妊娠期間、出生児の生存数、性比、体重、外形的異常など）に関しても影響はみられず、授乳行動や早期の新生児発育についても異常は認められなかった。以上の結果より、本評価では、親動物の生殖毒性および児動物の発生毒性に関する NOAEL はともに 10 mg/kg/day と判断した。

マウスを用いた発生毒性試験（Yang et al., 2006：ECHA 登録ドシエから二次引用）では、Balb/c マウスに、二ヨウ素を 0, 1500, 3000, 6000, 12,000, 24,000 µg/L の濃度で、妊娠前～妊娠期間を通じて 4 か月間（妊娠 19 日目に解剖されるまで）継続的に飲水投与した。その結果、母動物では、3000 µg/L 以上で血清中 T4 レベルの有意な増加及び T3 レベルの有意な低下が認められた。また、胎児では、6000 µg/L 以上の群の雌の胎児に体重低値が認められた。いずれの投与群の胎児にも、明らかな外見上の変化や内臓奇形は認められなかった。投与群では、最低濃度から用量依存的に胎児の生存率や吸収胚、骨格変異の発生率が増加し、骨格変異については 3000 µg/L 以上の群で統計的に有意であった。骨格の変化として、過剰肋骨、胸骨形成不全、中手骨および中足骨の骨化不全、後頭骨の上部癒合異常、椎体の位置異常が認められた。以上の結果より、本評価では、本試験の母動物の甲状腺ホルモンへの影響に関する NOAEL を 1,500 µg/L、胎児の発生毒性に関する LOAEL を 1,500 µg/L と考えられた。

3-2 吸入

(1) ヒト

吸入曝露によるヒトの生殖発生毒性に関する情報は得られなかった。

(2) 実験動物

吸入曝露による実験動物の生殖発生毒性に関する情報は得られなかった。

3-3 経皮

(1) ヒト

経皮曝露によるヒトの生殖発生毒性に関する情報は得られなかった。

(2) 実験動物

経皮曝露によるヒトの生殖発生毒性に関する情報は得られなかった。

3. 変異原性（遺伝毒性）

ATSDR (2004)によると、分子状ヨウ素（0.1～10 mg/mL）は、L5178Y マウスリンパ腫細胞

において変異原性を示さず、培養した Balb/c 3T3 細胞においても形質転換活性を示さなかった (Kessler et al. 1980; Merkle and Zeller 1979)。0.38 mg/mL の分子状ヨウ素は、ショウジョウバエに致死突然変異を誘発しなかった (Law 1938)。分子状ヨウ素は酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*) の His⁺復帰変異体アッセイで変異原性活性を示さなかった (Mehta and von Borstel 1982a)。また、ヨウ素酸ナトリウム (NaIO₃) は、Ames 試験、マウス骨髄小核試験、ショウジョウバエ (*D. melanogaster*) の劣性致死試験において変異原性を示さなかった (Eckhardt et al. 1982)。ヨウ素酸ナトリウムは放射線増感作用を有し、細菌におけるガンマ線誘発性一本鎖 DNA 切断数を増加させることが示されている (Myers and Chetty 1973)。ヨウ素酸塩はヨウ化物よりも放射線増感作用が強い (Kada 1970; Kada et al. 1970; Noguti et al. 1971)。

Iodine in drinking-water Background document for development of WHO Guidelines for drinking-water quality (2020)によると、分子状ヨウ素はマウス TK アッセイで陰性、SHE 細胞を用いた不定期 DNA 合成試験で陰性であった (EVM, 2003)。また、ポビドンヨード、分子状ヨウ素、ヨウ化カリウムは、代謝活性化なしの L5178 Y マウスリンパ腫アッセイで陰性であったが、代謝活性化ありの場合にはヨウ素とポビドンヨードはわずかな活性を示した (Kessler et al. 1980)。ポビドンヨード、ヨウ素、ヨウ化カリウムは、Balb/c 3T3 形質転換アッセイにおいて有意な形質転換活性を示さなかった (Kessler et al. 1980)。

以上の通り、分子状ヨウ素そのものの遺伝毒性試験結果は限られており、in vivo 試験の結果は確認できなかった。得られた試験結果からは、分子状ヨウ素は少なくとも in vitro では変異原性を有さないと考えられた。

4. 発がん性

二ヨウ素には刺激性があるため、そのものを長期間投与することが化学的にも生物学的にも難しいと考えられる。そのため、二ヨウ素そのものを曝露した疫学研究データ及び動物を用いた発がん性試験データはなかった。比較的新しく本物質を網羅的に評価していた評価資料である ACGIH (2008) によると、分子状ヨウ素の発がん性について検索した試験はないとされていた。また、ATSDR (2004) にも、分子状ヨウ素をヒト及び動物に曝露した毒性情報はなかった。ただし、食餌等からヨウ素を摂取したヒトを対象とした甲状腺の増殖性病変の発生に関する疫学研究については複数報告があり、また、ACGIH による発がん性区分 (後述) の根拠となったラットの発がん性試験についても報告があるが、これらはヨウ化物が曝露あるいはヨウ化物として吸収された結果と考えられたため、本文書には示さないこととした。

ACGIH (2008) では、安定した (非放射性) 分子状ヨウ素に曝露された労働者における発がんリスクの増加に関する報告はなく、ヒトでの過剰なヨウ素の摂取と甲状腺がんのリスク増加との間に相関がないこと、ラットの 2 年間発がん性試験において最高 1000 ppm のヨウ化ナトリウムを飲水投与しても甲状腺腫瘍の増加はみられず、唾液腺腫瘍が有意差なしで増加しただけであったことを踏まえ、分子状ヨウ素及びヨウ化物としての発がん性区分を A4 (ヒトでの発がん物質として分類できない) としていた。また、日本政府による GHS 分類結果 (2014) では、ACGIH で A4 に分類されているため「分類できない」とされていた。

別添 2：ヨウ化物の有害性

【はじめに】

ヨウ素は、化学的形態により毒性影響が異なることが確認されているため、分子状ヨウ素とヨウ化物の有害性については、明確に区別する必要がある。ただし、曝露経路や化学形態に関わらず、ヨウ素が生体内で吸収されるとヨウ化物イオン (I⁻) となり、その後の動態は同様であると考えられている。ヨウ素は、ヒトの成長、発達、およびエネルギー代謝の調節において中心的な役割を果たす不可欠な微量元素である。また、ヨウ素は甲状腺ホルモンであるチロキシン (T4) およびトリヨードチロニン (T3) の必須構成成分であるため、吸収されたヨウ素による影響は主に甲状腺に認められる。

本文書では、ヨウ化物をヒトまたは動物に曝露した場合の毒性に関する情報を整理した。

【有害性情報の収集】

ヨウ化物については、以下の情報源から有害性情報を収集することができた。多くの機関で分子状ヨウ素とヨウ化物をともに対象として評価書等をまとめていた。本検討では、ヨウ化物をヒトまたは動物に曝露した試験情報を中心に整理した。

- ACGIH (2008): American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH), Iodine and Iodides: TLVs and BEIs Documentation.
- ATSDR (2004): Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR), Toxicological Profile for Iodine.
- DFG (2017): Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), The MAK Collection for Occupational Health and Safety, MAK Value Documentations: Iodine and inorganic iodides.
- European Chemicals Agency (ECHA) Dossier (access on Apr. 29, 2026)
- 日本産業衛生学会 許容濃度 ヨウ素 (1968):
- 政府による GHS 分類結果 (2014)
- US EPA (2006): United States Environmental Protection Agency (US EPA), Reregistration Eligibility Decision (RED) for Iodine and Iodophor Complexes. (Docket: EPA-HQ-OPP-2006-0599)
- WHO (2020): World Health Organization (WHO), Iodine in drinking-water: Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality.
- WHO/IPCS (2009): World Health Organization (WHO), Concise International Chemical Assessment Document 72 (CICAD 72): Iodine and Inorganic Iodides: Human Health Aspects.
- WHO/JECFA (1989): World Health Organization (WHO), Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), Toxicological Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants (WHO Food Additives Series 24).

【ヨウ化物の有害性】

本検討では、ヨウ化物が曝露されたことが明らかな有害性情報について、毒性項目毎、曝露経路毎に整理した。また、可能な場合は無毒性量 (NOAEL) を判断した。

1. 一般毒性

1-1. 経口

(1) ヒト

中国山西省における過剰ヨウ素摂取地域の小児を対象とした疫学研究 (Li et al 1987, Boyages et al. 1989 : CICAD 72 (2009)、ATSDR (2004) より二次引用) では、中国山西省で、飲料水中ヨウ素濃度の異なる 2 地域 (低ヨウ素地域 : 54 µg/L、高ヨウ素地域 : 462 µg/L) に居住する小児 (7~15 歳 : 低ヨウ素地域 51 名、高ヨウ素地域 120 名) を比較した。各地域の尿中ヨウ素/クレアチニン比は、低ヨウ素地域では 428.4 ± 3.4 µg/g、高ヨウ素地域では 1236.5 ± 1.5 µg/g (ヨウ素の推定摂取量は、11 歳児の体重を 40 kg とした場合、各々 0.010 または 0.029 mg/kg/day に相当) であった。両地域とも血清中甲状腺ホルモン (T_4 、 T_3) や TSH 濃度は正常範囲内であったが、高ヨウ素地域の TSH 濃度は統計的に有意に高値 (33%) であった。また、高ヨウ素地域では甲状腺腫の発生率が低ヨウ素地域に比べ明らかに増加し、高ヨウ素地域群では、甲状腺腫の有病率が 65%、グレード 2 の甲状腺腫の有病率が 15% であったのに対し、低ヨウ素地域群では甲状腺腫が 15%、グレード 2 の甲状腺腫は 0% であった。ATSDR (2004) 及び CICAD 72 (2009) では、この疫学研究における低ヨウ素地域群でみられた甲状腺肥大を伴う亜臨床 (無症状) 甲状腺機能低下に基づき、NOAEL を 0.01 mg/kg/day と判断し、高感受性である子供を対象とした結果に基づくことから個人差に関する不確実係数等を適用せず、経口経路の慢性 MRL を 0.01 mg/kg/day としていた。また、この試験に基づく NOAEL や TDI は、以下に示す他の 2 件の疫学研究によってもサポートされ、子供以外の高感受性群 (高齢者) にも適用できるとされていた。

感受性が高い可能性のある被験者の甲状腺機能に対する低用量ヨウ化物補給の影響 (英国の食事性ヨウ素レベルは許容できるか) を検索した疫学研究 (Chow et al 1991 : WHO CICAD 72 (2009)、ATSDR (2004)、WHO (2020) より二次引用) では、英国ウェールズのカーディフに居住する抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体を有していないことが確認された 60~75 歳の健康な女性 30 名を対象として、ヨウ化カリウムを 500 µg/day の用量で 14 日間または 28 日間経口摂取させた。プラセボ対照群と比較して、ヨウ素を摂取した群では、血清中の遊離 T_4 濃度が有意に低下し、血清中 TSH 濃度が有意に増加した。これらのホルモンレベルの変動は、平均すると臨床的な有意な低下とはならなかったが、5 人の被験者では血清 TSH 濃度が 5 mU/L を超えていた。尿中のヨウ化物イオン測定結果から、投与前の食餌由来ヨウ素摂取量は約 72-100 mg/day であったことから、総ヨウ素摂取量は、食餌由来を含め約 600 mg/day (0.0086 mg/kg/day) と考えられ、このレベルであれば、臨床的な甲状腺への影響は認められないと判断された。

カルパチア盆地（中央ヨーロッパ）の老人ホームの居住者（年齢の中央値は 81 才）を対象とした疫学研究(Szabolcs et al. (1997): WHO CICAD 72 (2009)、ATSDR (2004)、WHO (2020)より二次引用) では、ヨウ素摂取量の増加に伴う甲状腺機能低下症の有病率の増加が確認された。対象者を地域毎に 3 群（低ヨウ素地域群 (119 名) : 117 $\mu\text{g/day}$ (0.0017 mg/kg/day)、中ヨウ素地域群 (135 名) : 163 $\mu\text{g/day}$ (0.0023 mg/kg/day)、高ヨウ素地域群 (92 名) : 834 $\mu\text{g/day}$ (0.012 mg/kg/day)) に分けた。血清中 TSH 濃度の高値と正常範囲以下の血清中遊離 T4 濃度を示す対象者の割合は、低ヨウ素群、中ヨウ素群および高ヨウ素群でそれぞれ 0.95%、1.5%、7.6%であった。異常な甲状腺ホルモンレベルを示す対象者の割合が 5%未満であれば NOAEL とみなす場合、この研究における高齢者における NOAEL は 0.012 mg/kg/day をわずかに下回るレベルであることを示唆している。上記で報告された用量-有病率データの線形外挿により、5%の有病率を示すヨウ素摂取量は約 0.008 mg/kg/day であると推定される。

ATSDR (2004)では、急性（14 日以下）の曝露期間の MRL も設定していた。値としては、慢性 MRL と同じ 0.01 mg/kg/day であった。参考情報として、急性 MRL の根拠試験となった 2 件の疫学研究について以下に示す。これらの疫学研究の NOAEL 0.01 mg/kg/day は、慢性 MRL の根拠となった疫学研究結果から高感受性群にも適用できると考えられたため、個人差に関する不確実係数等を適用せず、経口経路の急性 MRL となっていた。なお、以下の疫学研究は、CICAD 72（2009）でも TDI の根拠としていた。

甲状腺機能正常者における食餌由来ヨウ素の少量増加による甲状腺機能への影響を評価した試験（Paul, T. et al. 1988 : ATSDR（2004）から二次引用）では、甲状腺疾患の既往や抗甲状腺抗体のない健康なボランティア成人男女 32 名（男性 9 名、女性 23 名 : 各用量レベルの被験者数は 9 例で、一部の女性は異なる用量で再度参加した）を対象に、ヨウ化ナトリウム (NaI) を 14 日間経口投与した。男性 9 名はいずれも 1,500 $\mu\text{g/day}$ を投与され、女性は 250, 500, 1,500 $\mu\text{g/day}$ のいずれかの用量を投与された。投与前の 24 時間尿中ヨウ素排泄量から推定された背景摂取量は約 200 $\mu\text{g/day}$ であり、総ヨウ素摂取量は各投与群で約 0.45 mg/day (0.0064 mg/kg/day)、0.70 mg/day (0.01 mg/kg/day)、1.7 mg/day (0.024 mg/kg/day) であった（カッコ内は体重 70 kg とした場合の換算値）。その結果、低用量および中用量群では、血清中甲状腺ホルモン濃度および TSH 濃度に有意な変化は認められなかったが、高用量群（約 1.7 mg/day ）では血清中総 T₄、遊離 T₄、総 T₃濃度が有意に低下（投与前に比し 5-10%減）し、血清中 TSH 濃度は投与前の値に比し約 47%高値となり、統計学的に有意であった。投与期間中のホルモンレベルは、いずれも正常範囲内にとどまった。

正常な男性における低用量の経口ヨウ化物補給が甲状腺機能に及ぼす影響を確認した試験（Gardner, et al.1988 : CICAD 72（2009）、ATSDR（2004）から二次引用）では、健康なボランティアの成人男性 30 名（22~40 歳 : 平均年齢 27 歳）を対象に、ヨウ化ナトリウムを 14 日間経口投与した。被験者を 10 名ずつの 3 群に分け、それぞれ異なる用量（500、1,500、4,500 $\mu\text{g/day}$ のヨウ素）を投与した。背景値とな

る食餌由来のヨウ素摂取量（約 300 $\mu\text{g/day}$ ）を加味した総ヨウ素摂取量として換算すると、各群はそれぞれ 0.8 mg/day (0.011 mg/kg/day) 群、1.8 mg/day (0.026 mg/kg/day) 群、4.8 mg/day (0.069 mg/kg/day) 群とした（カッコ内は体重 70 kg とした場合の換算値）。その結果、0.8 mg/day 群では、投与開始前と比較して 14 日目（投与終了時）の血清中の甲状腺ホルモン（ T_4 、 T_3 ）濃度や TSH 濃度に有意な変化はなかった。一方、1.8 mg/day 以上の群では、血清中総 T_4 および遊離 T_4 濃度がわずか（10%減）だが統計学的に有意な低値および血清中 TSH 濃度の有意な高値（48%増）がみられた。

以下は、ヒトの甲状腺に対するヨウ素（ I_2 ）とヨウ素イオン（ I^- ）の影響を比較した試験（Robison et al. 1998 : CICAD 72（2009）、DFG MAK（2019）、ATSDR（2004）、から二次引用）であることから、参考情報として以下に示す。健康な成人男性のボランティア 33 名にヨウ素（ I_2 ）またはヨウ素イオン（ I^- ）を低用量（0.3 mg/kg）または高用量（1.0mg/kg）で 14 日間経口投与した。その結果、高用量群の両方で、投与終了 24 時間後の甲状腺刺激ホルモン（TSH）統計的に有意な上昇を示した。一方、低用量群では、いずれの形態のヨウ素でも TSH の有意な上昇は見られなかった。甲状腺ホルモン（ T_4 ）の減少傾向は観察されたものの、統計的有意差はなかった。

ATSDR（2004）等の参照した他機関の評価資料によると、上記の疫学研究以外にも、ヨウ化物の経口曝露に関する多数の疫学研究報告があるが、本検討では他機関の評価値の根拠を示すのみとした。

（2）動物

マウスの甲状腺における形態学的変化とヨウ素の用量反応性を検討した試験（Gao et al. 2002: CICAD72（2009）より二次引用）では、マウスにヨウ化カリウムを 50, 250, 500, 1000, 1500, 2000, 3000 mg/L の濃度で 100 日間飲水投与し、甲状腺濾胞および濾胞腔の立体計測や甲状腺重量の測定を行った。甲状腺の絶対及び相対重量はともにヨウ素投与量に比例しており、甲状腺濾胞および濾胞腔への影響も同様に、250 $\mu\text{g/L}$ 以上の群では用量反応関係が認められた。本試験におけるヨウ化カリウムの甲状腺への影響に関する NOAEL は 50 $\mu\text{g/L}$ であると考えられる。ただし、この試験結果の信頼性を確認するため、1 群当たりの動物数等を原著で確認する必要があるが、中国語の論文であることから、本検討ではこの試験情報を参考扱いとする。

ラットにおけるヨウ化カリウムの 2 年間飲水投与による慢性毒性および発がん性試験（Takegawa et al., 1998: 2000: CICAD72（2009）より二次引用）では、Fischer 344 ラット（各群 80 例：雌雄各 40 例）にヨウ化カリウムを 0, 10, 100, 1,000 ppm（雄：0, 0.55, 5.31, 53.0 mg/kg/day、雌：0, 0.66, 6.73, 66.6 mg/kg/day 相当）の用量で 2 年間飲水投与した。その結果、最高用量の 1,000 ppm 群の雌雄で、投与期間の後半に体重増加の抑制が認められた。また、雄の 100 ppm および 1,000 ppm 群では、投与開始約 80 週目以降、対照群と比較して生存率の低下が認められた。病理組織学的変化として、最低用量を含む全投与群の雌雄において、甲状腺の濾胞拡張を伴うコロイド増加と濾胞上皮の扁平化が発生し

たが、雌雄の発生頻度に用量相関性はなかった。また、1,000 ppm の高用量群では、雌雄ともに顎下腺に小葉萎縮及び/または導管増殖や扁平上皮化生が高頻度で観察された。以上の結果より、本評価では、本試験の非発がん影響に関する NOAEL を 10 ppm (0.55 mg/kg/day (雄)、0.66 mg/kg/day (雌)) であると判断した。

以下の2件は、一般的なラットを用いた反復投与毒性試験ではなく、自己免疫性甲状腺炎 (LT) を自然発症しやすい BB/W 系ラットを用いた試験であることから、本検討では参考扱いとした。

甲状腺炎高感受性ラットにおけるヨウ素経口曝露試験 (Li & Boyages, 1994. : CICAD 72(2009)より二次引用) では、自己免疫性甲状腺炎を自然発症しやすい BB/W 系ラットを用いて、過剰なヨウ素摂取が甲状腺の超微細構造に、免疫応答とは独立した毒性効果を及ぼすかを検証するために実施した。雌性 BB/W ラット (5 例/群) を 3 群 [対照群 (ヨウ素含有量 (1×10^{-8} M iodide/L) : 約 0.002 mg/kg/day、中等度ヨウ素群 (3×10^{-6} M iodide/L) : 約 0.059 mg/kg/day、高用量ヨウ素群 (3×10^{-3} M iodide/L) 約 59 mg/kg/day)] に分け、対照として雌性 Wistar ラット (高用量ヨウ素水投与群と水道水投与群) を用い、出生前から母動物への飲水投与を介して、更に出生後 12 週間飲水投与した。その結果、病理組織学的に、いずれのヨウ素曝露群においても甲状腺濾胞の拡張とコロイド含有量の減少がみられ、免疫反応性 (自己免疫性) 変化の前段階と考えられる軽度の炎症細胞浸潤も一部で認められた。これらの変化は過剰なヨウ素摂取によって惹起される甲状腺細胞の構造的ストレス応答 (細胞内オルガネラの変性) を反映しており、自己免疫性甲状腺炎を誘発するリスクを高めることを示唆していると考えられた。その他に、ヨウ素曝露群ではリソソーム数および脂肪滴の増加 (特に高用量群で顕著)、粗面小胞体

(Rough Endoplasmic Reticulum; RER) の拡張、ミトコンドリアの膨化およびクリステの部分的崩壊、一部の濾胞細胞では核膜の不整や電子密度の低下を伴う細胞内変性像が認められた。これらの所見はいずれも高用量群 (59 mg/kg/day) で最も頻度が高く、低用量群 (0.059 mg/kg/day) でも軽度の変化が電子顕微鏡レベルで散見された。

BB/W 系ラットを用いた 10 週間混餌投与試験 (Fischer et al., 1989. : CICAD 72 (2009) より二次引用) では、雌性 BB Wistar ラット (1 群 15 例) にヨウ素 (ヨウ素酸カリウムとして飼料に 0.2, 1.0, 2.0, 3.0 mg/kg 添加)、ニヨウ素 (I_2) としては 0.015、0.077、0.15、0.23 mg/kg/day の用量で 10 週間混餌投与した。さらに、血清中の抗サイログロブリン抗体 (anti-thyroglobulin antibody) 濃度を測定した結果、血清中の抗サイログロブリン抗体は 0.15 mg/kg/day から有意に上昇し、特に最高用量の 0.23 mg/kg/day 群で最も高値を示したことから、ヨウ素の過剰摂取が免疫学的機序を介した甲状腺刺激または自己免疫反応を誘発しうることが示唆された。その結果、試験期間中、顕著な臨床的な異常や一般的な毒性徴候は認められなかった。甲状腺への影響として、甲状腺重量 (絶対重量) の統計学的に有意な増加が高用量の 2 群 (0.15 および 0.23 mg/kg/day) で認められ、その増加には明確な用量-反応関係が確認された。

1-2. 吸入

中長期間ヒトまたは動物にヨウ化物を吸入曝露した場合の一般毒性に関する情報はなかった。以下の吸入曝露によるヒトへの影響に関する情報があつたが、対象となったヒトの甲状腺についての詳細な背景データがないことや、甲状腺への影響について閾値を設定できないことから、本検討では、この疫学研究結果に基づきヒトでの一般毒性について定量的評価はできないと判断した。

DFG MAK (2017)によると、金属加工ユニットで、型に2%のヨウ化カリウム溶液を噴霧する作業者は、ヨウ化カリウムのエアロゾルに曝露され、吸入曝露または皮膚からの吸収の可能性があつた。空气中ヨウ化カリウム濃度は0.534 mg/m³（噴霧キャビンからの距離によって0.18～0.98 mg ヨウ化カリウム/m³）だった。1996年から2001年の間に、この職場では19歳から59歳の合計85人の作業者が雇用され、平均勤務期間は25.4か月だった。雇用開始前に、医師により血中ヨウ素値、TSH値、および末梢甲状腺ホルモン濃度が記録され、さらにリスクのあるケースでは尿中ヨウ素、甲状腺自己抗体およびサイログロブリンも後に記録された。11人の労働者には既に甲状腺腫が認められた。血中ヨウ素濃度の上昇（34～2710 µg/L）および尿中ヨウ素値の上昇（52～48,696 µg/g クレアチニン）が、それぞれ59人（69.4%）および66人（77.6%）の労働者に認められた。13人の労働者（15.3%）では、ヨウ素過剰症の典型的な症状が確認された。9人の労働者（10.6%）に甲状腺機能低下症（潜伏性7例および顕性2例）が化学的に診断され、10人の労働者（11.7%）に甲状腺機能亢進症（潜伏性3例および顕性7例）が確認された。甲状腺機能亢進症の症状を呈していたのは5人だった。この部門の3人の労働者（3.5%）で、自己免疫性甲状腺炎を示唆する甲状腺自己抗体価の有意な上昇がみられ、そのうち2人は甲状腺機能亢進症を発症した（その他の詳細はなし；Ottoら、2002年）。

1-3. 経皮

中長期間ヒトまたは動物にヨウ化物を経皮曝露した場合の一般毒性に関する情報はなかった。

2. 生殖発生毒性

2-1. 経口

(1)ヒト

吸収されたヨウ素（ヨウ化物イオン）は、母乳を介して排泄されることが知られる。CICAD 72 (2009)によると、乳に対する移行係数は0.12 日/L（低排泄群および通常排泄群ではそれぞれ0.043 および0.37 日/L）と推定されている（Simon et al., 2002）。吸収されたヨウ化物が母乳中に排泄される割合は甲状腺の状態とヨウ素摂取量の両方に依存し、甲状腺機能低下状態では吸収された投与量のより大きな割合が母乳中に排泄される。Moritaら（1998）は、甲状腺機能亢進症の女性の事例を報告して

おり、5.5 日間で約 2.5%のヨウ化ナトリウム投与量が母乳中に排泄された。同様に、別の甲状腺機能亢進症患者では経口投与量の約 2.6%が母乳中に排泄された (Hedrick et al., 1986)。これに対し、甲状腺機能低下症の患者にヨウ化ナトリウムを経口投与した場合、母乳中に 41 時間で放射性ヨウ素の 25%が排泄された (Robinson et al., 1994)。

CICAD 72 (2009)によると、妊娠中の母体への過剰なヨウ素曝露が新生児に甲状腺腫や甲状腺機能低下症を引き起こす可能性があることが、複数の症例報告で示されている。一般的に、臨床症例では母体が 1 日に数百ミリグラムのヨウ素を摂取した例が報告されており、最も低い報告量は 1 日 130 mg だった (Martin & Rento, 1962; Hassan et al., 1968; Iancu et al., 1974; Penfold et al., 1978; Coakley et al., 1989; Bostanci et al., 2001)。妊娠女性が 1 日約 260~390 mg のヨウ素 (体重 1 kg あたり 1 日 3.7~5.6 mg) を摂取した結果、胎児が甲状腺腫を発症したが、レボチロキシンによる胎内治療により治癒したため、出生時には乳児の甲状腺およびホルモンの状態は正常だった (Vicens-Calvet et al., 1998)。妊娠中にヨウ化カリウム (総曝露量は各々約 234 g および 324 g) を摂取した母親 (2 例) から生まれた乳児が、甲状腺腫による気管圧迫に関連する合併症で死亡した (Galina ら, 1962)。デンマークのヨウ素欠乏地域での妊娠中のヨウ化物補給に関する研究では、28 人の女性が妊娠 17~18 週目から出産後最初の 12 か月まで、1 日あたり 200 µg のヨウ素を毎日摂取した。その他の 26 名は摂取しなかった

(Pedersen et al., 1993)。摂取前の平均尿中ヨウ化物濃度は各々 51 および 55 µg/L で、これは食餌由来のヨウ素摂取量が約 75 µg/日であることを示している (尿中ヨウ化物濃度が 24 時間平均を反映し、尿量が 1 日あたり約 1.4 リットルであると仮定)。総ヨウ素摂取量は 275 µg/日 (体重 1 kg あたり 4 µg/日) であった。出生時の乳児における血清総 T₄、遊離 T₄、T₃、TSH 濃度には、両群間で統計的有意差はなく、いずれの乳児においてもホルモンの異常値は認められなかった。別の研究では、ドイツの潜在的にヨウ素欠乏の地域に住む 38 人の妊婦が、妊娠および授乳期間中に毎日 230 µg のヨウ素 (ヨウ化カリウムとして) を摂取した。他の 70 人の女性はサプリメントを摂取しなかった。摂取前の尿中ヨウ素値は 53 µg/g クレアチニン (中央値) で、これはおよそ 1 日 90 µg のヨウ素摂取 (Liesenkötter ら, 1996) および総ヨウ素摂取量 1 日 320 µg (体重 1 kg あたり 1 日 5 µg) であると示唆される。甲状腺体積は、摂取群の乳児で対照群と比較して有意に減少した (対照中央値 1.5 mL、補給群中央値 0.7 mL)。摂取群の乳児 1 名 (38 人中 1 名、2.6%) は甲状腺肥大 (>1.5ml) と分類され、対照群では 14 名

(70 人中 14 名、20%) に甲状腺肥大が認められた。原著には「母体や新生児に甲状腺機能低下症や甲状腺機能亢進症は認められなかった」とされていたが、血清 TSH 以外に評価されたエンドポイントはなかった。

ATSDR (2004)によると、過剰な安定ヨウ素の経口暴露は、甲状腺機能低下症または甲状腺機能亢進症を引き起こす可能性があり、甲状腺機能障害の二次的影響として生殖機能障害を引き起こす可能性がある。甲状腺機能低下症は、ヒトの月経周期に変化をもたらす可能性があり、過多月経 (過剰な子宮出血) や排卵不全 (排卵の欠如) を含む。流産、死産、および早産も、甲状腺機能低下症と関連して報告されている

(Longcope 2000a)。甲状腺機能亢進症に関連する生殖障害には、無月経、ゴナドトロピン分泌および性ホルモン結合グロブリン (SHBG) の変化、ならびに女性および男性のステロイドホルモンのレベルと代謝への影響が認められている (Longcope 2000b)。また、発生毒性については、過剰な安定ヨウ素の曝露が、甲状腺機能低下症

および甲状腺機能亢進症を引き起こし、それらに続発する発達欠損を引き起こす可能性がある (Boyages 2000a, 2000b)。甲状腺機能低下症は、胎児の神経発達障害や成長遅延と関連する可能性がある (Boyages 2000a, 2000b; Snyder 2000a)。Martin と Rento (1962) は、妊娠中にヨウ化カリウムを摂取した母親から生まれた乳児に、神経学的後遺症を伴わない甲状腺腫および重度の一過性甲状腺機能低下症の2例を報告した。この症例での投与量は、それぞれ約 920 および 1,530 mg I/日 (13 および 22 mg/kg/日) であった。小児における甲状腺機能亢進症では、成長加速が起こる場合があり、これは下垂体成長ホルモンの代謝亢進または甲状腺ホルモンが骨の成熟および成長に直接作用することと関連していると考えられている (Snyder 2000b)。

(2) 動物

CICAD 72 (2009) によると、Arrington ら (1965) は、一連の研究において、実験動物にヨウ素 (ヨウ化ナトリウムまたはヨウ化カリウムとして) 混餌投与した場合の児動物の生存率、分娩期間、および授乳への影響の有無を調査している。各研究の概要を以下に示す。ただし、この研究では、1 用量の投与であり、詳細を確認できないことから、有害性評価値導出の根拠には不適であると判断した。

ラット経口投与による生殖・発生影響試験 (Arrington et al., 1965 : CICAD 72 (2009)、DFG MAK (2019) に二次引用) では、妊娠 Long-Evans ラットに対し、妊娠後期 12 日間 (妊娠後期のほぼ全期間) にわたり、ヨウ素 (ナトリウムまたはカリウム塩として、飼料中濃度 2,500 mg/kg) を経口投与した。被験動物数は群ごとに 10 匹前後と推定され、試験は母体および出生児の生存、分娩経過、授乳開始の有無を観察する目的で実施された。その結果、2,500 mg/kg 群では、出生児の死亡率が著明に上昇し、出生後 3 日間の生存率は 10% 未満であった。母動物の分娩時間が有意に延長し、約 25% の母体で 24 時間以上であった。また、授乳開始の兆候 (乳汁分泌など) がみられなかった。この高用量投与では、児動物に外表異常や成長異常は報告されていないが、新生児死亡および分娩異常を伴う母体毒性が明確に認められた。同様の条件で投与されたシリアンハムスターでは、摂餌量が対照群に比し約 10% 減少し、生存児動物の離乳時の体重が有意に低値だった。ハムスターでは、児動物の生存率や母動物の妊娠期間、出産時間、授乳に影響はみられなかった。Dutch 及び New Zealand ウサギに最高 1000 mg/kg のヨウ化物 (カリウムかナトリウムかは不明) を出産前に 2~5 日間混餌投与した。その結果、250 または 500 mg/kg の用量で出産前 2 日間投与した群で、生存児動物数が 2/3 まで減少した。より長い投与期間、より高い用量で、生存率が 5% 未満となった。児動物の大きさや発育は正常であったが、生後数時間で死亡した。

その他、以下に示すラット発生毒性試験の情報が得られたが、これも 1 用量の試験であり発生毒性に関する情報が乏しいため、参考扱いとした。

ラットの発生毒性試験 (Morales de Villalobos et al. 1986); DFG MAK 2017 より二次引用) では、雌性 SD ラットの妊娠および授乳期間中にヨウ化カリウムを 1.1 mg/day の用量で飲水投与した。児動物の体重増加量は対照群と差がなかったが、血清 T4 濃度が有意差はないもののわずかに増加した。

2-2. 吸入

吸入曝露によるヒト及び動物の生殖発生毒性に関する情報は得られなかった。

2-3. 経皮

経皮曝露によるヒト及び動物の生殖発生毒性に関する情報は得られなかった。

3. 変異原性（遺伝毒性）

ATSDR (2004)によると、ヨウ化カリウム（0.1～10 mg/mL）は、L5178Y マウスリンパ腫細胞で変異原性の影響を示さず、培養された Balb/c 3T3 細胞における形質転換活性も示さなかった（Kessler et al. 1980; Merkle and Zeller 1979）。ヨウ化カリウムは、0.75 mg/mL のヨウ化カリウムで卵を培養した場合、ショウジョウバエ（*Drosophila melanogaster*）に致死変異を誘発しなかった（Law 1938）。ヨウ化物はフリーラジカルスカベンジャーであり、*Salmonella typhimurium* の TA104 株における過酸化水素誘発リバージョンを減少させることが示されている（Han 1992）。In vivo の遺伝毒性試験結果はなかった。

4. 発がん性

4-1. 経口

(1) ヒト

ヒトにおける甲状腺発がんについては、以下に示す通り、居住地の環境中ヨウ素濃度や食餌由来ヨウ素摂取量を背景として報告されている。日本人は、海産物（海藻）等を摂取する食習慣があるため、ヨウ素摂取量は比較的高いと考えられるが、ヨウ素（ヨウ化物）による発がんについて評価する場合は、対象とするヒトの基礎的な（背景値となる）ヨウ素摂取量を考慮に入れる必要があることを示唆している。以下に、各評価書に示されたヒトにおけるヨウ素（ヨウ化物）の発がん性に関する情報を整理したが、家庭用品由来ヨウ素による発がん性について定量的評価するための根拠にすべき情報はないと判断した。

ATSDR (2004)によると、安定ヨウ素摂取と甲状腺がんの関係は、いくつかの疫学研究で検討されている。これらの研究の結果は、ヨウ素摂取量の増加が特定の集団、特にヨウ素欠乏地域に住む集団において甲状腺がんのリスク要因となり得ることを示唆している（Bacher-Stier et al., 1997; Harach and Williams 1995; Franceschi 1998; Franceschi and Dal Maso 1999）。ヨウ素摂取量が十分な集団を対象とした研究では、ヨウ素摂取量と甲状腺がんとの間に有意な関連はみられなかった（Horn-Rosset et al., 2001; Kolonel et al., 1990）。しかし、繰り返し観察される現象として、ヨウ素欠乏地域の集団でヨウ素摂取量が増加（例えば、食餌による補給）した後、濾胞がん比べて乳頭がんの

有病率が高まるという病理組織学的変化が報告されている (Bakiri et al., 1998; Belfiore et al., 1987; Feldt-Rasmussen 2001; Kolonel et al., 1990; Pettersson et al., 1991, 1996)。

CICAD 72 (2009)に示されたヒトにおける発がん性に関する疫学研究の概要を以下に示す。

乳頭状甲状腺がんの発生率は、食餌中のヨウ素含量が高い地域で高いと報告されているのに対し、濾胞がんの発生率は地方病性甲状腺腫のある地域で高いことが報告されている (Williams et al., 1977; Hakulinen et al., 1986; Bakiri et al., 1998; Franceschi et al., 1998)。オーストリアでは、1963年に食にヨウ素添加塩が導入され、さらに1991年に導入が増加した。調整前の平均尿中ヨウ素濃度はクレアチニン換算で42–78 µg/g、調整後は120–140 µg/gであり、これはそれぞれおおよそ1日あたり77–146 µg (体重1.1–2.1 µg/kg/日) および225–263 µg/日 (体重3.2–3.84 µg/kg/日) に相当する (Bacher-Stier et al., 1997; Mostbeck et al., 1998)。オーストリアのチロル地域 (人口1,063,395人) の医療記録を遡及的に分析した結果、甲状腺がんの発生率は1960–1970年の期間では10万人当たり3.1人であったのが、1990–1994年の期間では10万人当たり7.8人に増加したと結論づけられた (Bacher-Stier et al., 1997)。乳頭腫瘍の有病率は、サプリメント投与後に濾胞腫瘍に比べて増加するように見えた。サプリメント投与前の乳頭腫瘍：濾胞腫瘍の比率は0.6:1であったのに対し、投与後は1.5:1であった。診断の改善 (より早期段階で診断される分化型甲状腺がんへのシフト) が、有病率の増加に寄与した可能性がある。これを支持する証拠として、詳細な医療記録が利用可能な439人の患者において、進行の少ない腫瘍ステージの有病率が増加する傾向が観察された。また、1974年から1987年のスイスにおいても、乳頭甲状腺腫瘍の発生率の増加、濾胞甲状腺腫瘍の発生率の減少、及び時間の経過に伴う甲状腺腫瘍による死亡率の減少が報告されている (Levi ら, 1991)。

十分なヨウ素摂取量を有する集団を対象として、甲状腺がんに関する2つの症例対照研究が実施されている。米国サンフランシスコ湾地域の女性居住者を対象とした症例対照研究では、食事習慣 (ヨウ素摂取量を含む) およびその他の変数を、1995年から1998年の間に診断された608例の甲状腺がん (91%が乳頭がん) 症例と、無作為数字ダイヤル抽選による年齢および人種に一致した558名の対照群で調査した (Horn-Ross et al., 2001)。食事によるヨウ素摂取量は、食品頻度調査票および各種食品のヨウ素含有量の公表データ、さらに足の爪のヨウ素分析に基づいて推定された。最も低い五分位 (1日あたりヨウ素273µg未満) と比較して、推定される食事によるヨウ素摂取量の最も高い五分位 (1日あたり537µg以上) のオッズ比は0.49 (95%信頼区間0.29–0.84) であった。甲状腺がんとの足の爪のヨウ素濃度との間には関連は認められなかった。著者らは、ヨウ素の曝露は、多くても乳頭状甲状腺がんのリスクに対して弱い影響しか及ぼさないと結論付けた。

米国ハワイの住民を対象とした別の症例対照研究では、1980年から1987年の間に病理組織学的に甲状腺がんであると診断された191例 (女性64%) および5つの民族グループから選ばれた年齢・性別が一致する441名の対照群の食習慣、ヨウ素摂取量およびその他の変数を調査した (Kolonel et al., 1990)。食餌からのヨウ素摂取量は、食習慣の質問票の結果と各種食品のヨウ素含有量の公表データを基に推定された。女性患者は、対照群よりも有意に高い食餌性ヨウ素摂取量 (海産物、特に貝類、さらに

発酵魚醬であるハルムハ)を示したが、群平均の差は大きくはなかった：患者 394 $\mu\text{g}/\text{日}$ (体重 1 kg あたり 6.1 $\mu\text{g}/\text{日}$)、対照群 326 $\mu\text{g}/\text{日}$ (体重 1 kg あたり 5.0 $\mu\text{g}/\text{日}$)、いずれも女性の体重 65 kg とした場合の推定値。症例群と対照群を食餌性ヨウ素摂取量 (四分位数) に従って分類したところ、女性の甲状腺がんのオッズ比はヨウ素摂取量の増加とともに増加した。しかし、オッズ比は統計的に有意ではなく、ヨウ素摂取量の増加に伴うオッズ比の有意な傾向はみられなかった。

いくつかの疫学研究では、ヨウ素欠乏地域に住む集団における甲状腺がんとヨウ素摂取量の関連の可能性が調査されてきた。コホート研究では、1958 年から 1981 年の期間におけるスウェーデンのヨウ素充足地域とヨウ素欠乏地域の甲状腺がん発生率が比較された。スウェーデンでは、1936 年に開始され、1966 年および 1971 年に増量された食餌性補給の結果、調査期間中に食餌性ヨウ素摂取量が増加した (Pettersson et al., 1996)。性別、年齢、診断日、地域 (すなわちヨウ素欠乏または充足) を変数として含む多変量モデルが、5838 例の甲状腺がん症例のサンプルに適用され、甲状腺がんの調整罹患率比、すなわちヨウ素欠乏地域の調整癌発生率をヨウ素充足地域と比較した比率が推定された。乳頭状甲状腺がんの罹患率比は 0.8 (95%信頼区間 0.73-0.88) であり、ヨウ素欠乏地域での罹患率が低いことを示唆している。濾胞性甲状腺がんの発生率比は、男性で 1.98 (95%信頼区間 1.60-2.4)、女性で 1.17 (95%信頼区間 1.04-1.32) であった。診断日を基にした甲状腺がんの発生率の解析により、ヨウ素欠乏地域では濾胞性がんの増加傾向が有意であることが明らかになったが、ヨウ素充足地域ではその傾向はみられなかった。乳頭がんの増加傾向は、ヨウ素充足地域およびヨウ素欠乏地域の両方で有意であった。

甲状腺がんの発生率と甲状腺腫発生地域に住んでいた期間との相関に関する同様の傾向が、1980 年から 1992 年にスウェーデンで診断された甲状腺がん症例でも観察された (Galanti ら、1995 年)。この傾向は濾胞がんでは最も明確であった。

別のコホート研究では、1979 年から 1985 年の期間におけるシチリア島のヨウ素欠乏地域およびヨウ素充足地域の住民の甲状腺がんの有病率が調査された (Belfiore et al., 1987)。平均尿中ヨウ素排泄量は、ヨウ素欠乏地域では約 19~43 $\mu\text{g}/\text{日}$ 、ヨウ素充足地域では約 114 $\mu\text{g}/\text{日}$ だった。ランダムに選ばれた被験者におけるヨウ素欠乏地域のコールド結節*の有病率は、ヨウ素充足地域群 (21/1253、1.7%) よりも有意に高く (72/1683、4.3%)、第二段階の研究では、2つの地域においてコールド結節を有する全患者 (ヨウ素欠乏地域 911 人、ヨウ素充足地域 2537 人) に生検を行った。1つ以上のコールド結節を有する患者における甲状腺がんの有病率は、ヨウ素欠乏地域 (27/911、2.96%) よりもヨウ素充足地域 (139/2537、5.48%) で高かった。乳頭状腫瘍の有病率は、濾胞性腫瘍の有病率に比べて、ヨウ素充足地域 (3.8) の方がヨウ素欠乏地域 (1.0) よりも高かった。コールド結節保有患者における甲状腺がんの有病率を、両地域におけるコールド結節の推定有病率で調整した場合、ヨウ素欠乏地域の甲状腺がんの推定有病率 (10 万人あたり 127) は、ヨウ素が充足地域 (10 万人あたり 93) よりも有意に高かった。 (*コールド結節とは：放射性物質を用いて甲状腺をスキャナで検査するとき、周囲の甲状腺組織に比べて放射性物質の取り込みが少ない結節。コールド結節は甲状腺ホルモンを産生しない。)

北イタリアにおける別の症例対照研究 (Franceschi et al., 1989; D'Avanzo et al., 1995; Fioretti et al., 1999) では、20 年以上の間、地方で甲状腺腫の流行地域に居住しているこ

とが甲状腺がんのリスク増加と関連していた（オッズ比 2.29、95%信頼区間 1.23–4.29）。Franceschi ら（1989）は、北イタリアの甲状腺がん症例の約 60%が、流行地域への居住と不十分な食生活に起因すると考えられた。このがんに対する有意な予防効果は、ヨウ素が豊富な食材（魚、緑の野菜、果物）の頻繁な摂取と関連していた。

(2) 動物

ラットを用いた 2 年間飲水投与による慢性毒性および発がん性試験（Takegawa et al. 1998；CICAD72（2009）、ACGIH（2008）より二次引用）では、雌雄 Fischer 344 ラット（各群 80 例/性）にヨウ化カリウムを 0, 10, 100, 1,000 ppm（雄：0, 0.55, 5.31, 53.0 mg/kg/day、雌：0, 0.66, 6.73, 66.6 mg/kg/day 相当）の用量で 2 年間飲水投与した。その結果、雄の 100 ppm 以上群において生存率の低下が認められたが、雌では生存率に影響はなかった。甲状腺ではコロイドの貯留や上皮の平坦化といった非腫瘍性の変化はみられたが、甲状腺濾胞上皮由来の腫瘍（腺腫や癌）の発生率は増加しなかった。しかし、1,000 ppm 群の顎下腺において、扁平上皮がんが雄 4/40 例、雌 3/40 例で誘発された。Takegawa らの追加検討（2000）により、顎下腺腫瘍は、ヨウ化物イオンによる細胞増殖誘発による二次的影響であり、その機序はエピジェネティックであると判断された。この扁平上皮がんは、顎下腺で観察された導管の扁平上皮化生から形態学的な連続性を持って進行したことが示唆された。また、扁平上皮がんの発生頻度に関する統計学的解析では、性別の解析では有意差は認められなかったが、雌雄合算した場合は統計学的有意差が認められた。

その他、3 報の二段階発がん試験の研究報告（Hiasa et al., 1987; Kanno et al., 1992; Takegawa et al., 2000）があり、いずれにおいてもヨウ素（ヨウ化カリウム）により、甲状腺腫瘍の発生が促進され、本物質は甲状腺腫瘍のプロモーション作用があることが確認された。

4-2. 吸入

吸入曝露によるヒト及び動物の生殖発生毒性に関する情報は得られなかった。

4-3. 経皮

経皮曝露によるヒト及び動物の生殖発生毒性に関する情報は得られなかった。

家庭用品のためのエチレンオキシドに関する有害性評価（案）

【目的】

本検討では、長期影響の評価物質選定スキームによって選定されたエチレンオキシド（以下、EO、CAS 番号：75-21-8、別名：オキシラン、酸化エチレン）を対象に、曝露経路（吸入、経皮、経口）毎に一般毒性、生殖発生毒性、遺伝毒性、発がん性に関する有害性評価を行う。有害性評価の結果、定量的評価に資する有害性情報があった場合は、曝露経路毎の有害性評価値案を導出する。

【方法】

本物質については、2018 年 3 月に「化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律」（化審法）のリスク評価（評価Ⅱ）が行われた経緯があるため、本検討では、2018 年以降に公表された情報源（国内外のリスク評価機関等が公表した評価資料）の有無を調査し、評価Ⅱで参照していない情報源があった場合は、評価Ⅱで参照していない毒性試験結果等の有無を調査した。新たな有害性情報（毒性試験結果等）があった場合は、その内容を精査・評価した。吸入及び経口経路については、評価Ⅱにより導出された各曝露経路の有害性評価値の更新が必要かどうかを検討した。経皮経路については、評価Ⅱの対象外であるため、各毒性項目について有害性情報があった場合は評価し、導出が可能な場合は有害性評価値を求めた。

【結果】

1. 本評価にて精査すべき情報源の有無

本物質の「優先評価化学物質のリスク評価（一次） 人健康影響に係る評価Ⅱ 有害性情報の詳細資料」

(https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/files/information/ra/180323_No.19_04_hazardous_properties.pdf)によると、この詳細資料作成にあたり参照した情報源は、以下の通りであった。

- ・ NITE 初期リスク評価書（2005）
- ・ 環境省：化学物質の環境リスク初期評価（2003）
- ・ 環境省：発がん性の定量的なリスク評価の結果（2003）
- ・ 日本産業衛生学会 許容濃度提案理由書及び許容濃度等の勧告（1990, 1996, 2013）
- ・ WHO 国際がん研究機関（IARC）IARC Monographs Programme on the Evaluation of Carcinogenic Risk to humans（IARC Monographs）（1994, 2008, 2012）
- ・ 米国産業衛生専門家会議（ACGIH）ACGIH Documentation of the threshold limit values for chemical substances（化学物質許容濃度文書）（2001）
- ・ 米国毒性物質疾病登録局（ATSDR）Toxicological Profile（1990）

- ・ 米国環境保護庁 (EPA) Reregistration Eligibility Decision (2008)
- ・ EPA Integrated Risk Information System (IRIS) (2016)
- ・ WHO Concise International Chemical Assessment Document (CICAD) 54 (2003)
- ・ WHO Environmental Health Criteria (EHC) 55 (1985)
- ・ カナダ環境保護法 (CEPA1999) (2001)

2018 年以降に公表された情報源の有無を調査した結果、以下を得ることができた。

- ・ ATSDR (2022) <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp137.pdf>

その他、評価Ⅱでは参照していなかった以下の情報源も確認された。

- ・ National Toxicology Program (NTP) Report on Carcinogens, Fifteenth Edition (2021)
<https://ntp.niehs.nih.gov/sites/default/files/ntp/roc/content/profiles/ethyleneoxide.pdf>
- ・ 豪州 the National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme (AU NICNAS) Oxirane: Human health tier II assessment (2014)
https://www.industrialchemicals.gov.au/sites/default/files/Oxirane_Human%20health%20tier%20II%20assessment.pdf
- ・ 欧州化学品庁(ECHA) Dossier

以上のことから、吸入および経口経路については、評価Ⅱでは参照していなかった ATSDR (2022) 及びその他の 3 つの情報源について内容を調査し、評価Ⅱにおいて評価していなかった毒性情報の有無を確認することとした。また、経皮経路については、列挙した全ての情報源の内容を確認し、経皮曝露に関する有害性情報があった場合は抽出し、評価することとした。

2. 評価すべき有害性情報の有無

ATSDR (2022) を精査し、評価Ⅱで参照していない有害性情報の有無を調査した。動物を用いた毒性試験や疫学研究の元文献の発行年が、評価Ⅱを実施した 2018 年から 3 年遡った 2015 年以降であるものを調査した結果、以下に示した疫学研究以外に、吸入及び経口経路の一般毒性、生殖発生毒性、遺伝毒性、発がん性に関する新たな有害性情報はなかった。

前述の通り、ATSDR (2022) には、吸入曝露によるヒトでの発がん性に関するメタ解析による疫学研究結果 (Marsh et al., 2019) があった。この疫学研究では、EO への職業曝露とリンパ造血器系がん及び乳がんのリスクに関する体系的な文献レビューを実施し 13 件の研究結果に基づきメタ分析を行い、国レベルまたは広域地理的ながん死亡率または罹患率 (例: SMR/SIR) の比較を行っていたが、この研究結果は、ATSDR が設定する Minimal Risk Level (MRL) 設定の根拠となっていないことから、評価Ⅱの吸入経路に関す

る有害性評価値の更新に資するものではないと判断した。

National Toxicology Program (NTP) Report on Carcinogens, Fifteenth Edition (2021)を精査した結果、吸入および経口経路の人健康に関する有害性について新たに評価すべき有害性情報はなかった。評価Ⅱでは参照していなかった AU NICNAS (2014)についても、吸入および経口経路の人健康に関する有害性について新たに評価すべき有害性情報を調査した結果、本検討のために追加すべき有害性情報はなかった。ECHA Dossier についても確認したが、吸入および経口経路に関する新たに追加すべき有害性情報はなかった。

3. 吸入および経口経路の有害性評価値

前述の通り、評価Ⅱ以降に公表された情報源には、吸入および経口経路に関する新たに追加すべき有害性情報はなかったことから、吸入および経口経路の各毒性項目の有害性については、評価Ⅱの有害性情報の詳細資料に示された評価内容及び有害性評価値を本評価でも採用するのが妥当であると考えた。

なお、評価Ⅱにおける吸入および経口経路の有害性評価値とその根拠は以下の通り。

○吸入経路

EO は、ヒトの労働環境における発がん性の可能性及びマウス及びラットに発がん性が認められていた。また、EO は、*in vitro* 及び *in vivo* の遺伝毒性試験で陽性結果が示されているため、閾値のない発がん物質として 10^{-5} 発がんリスクレベルが有害性評価値として導出されていた。

有害性評価値の根拠試験は、ラット 2 年間吸入試験 (Snellings et al., 1984, Garman et al., 1985, Garman et al., 1986) で、単核球性白血病及び原発性脳腫瘍をエンドポイントとし、各腫瘍の BMDL₁₀ から直線外挿して求めたユニットリスク (UR) を合算し、その値から 10^{-5} 発がんリスクレベル $9.20 \times 10^{-5} \text{ mg/m}^3$ が求めてられていた。なお、この有害性評価値は動物試験に基づく値であるが、評価Ⅱでは、ヒトでの発がん性についても検討した上で動物試験を根拠試験として選定していた。

○経口経路

EO は常温でガスであるため、一般毒性、生殖発生毒性及び発がん性のいずれについても、経口経路の有害性評価値を算出できず、吸入経路の有害性評価値から換算したものを有害性評価値としていた。上記の吸入経路の有害性評価値を単位換算した値は、 $3.68 \times 10^{-5} \text{ mg/kg/day}$ であった。

4. 経皮曝露による有害性

本物質には皮膚刺激性があるため、慢性曝露（反復曝露）した場合は皮膚傷害を誘発する可能性が高い。Health Canada (2001)によると、本物質で滅菌した器具やガーゼ等の布

製品との接触によって皮膚刺激性が生じることがあり、軽度の皮膚刺激性は1%水溶液の皮膚への接触により生じる(Sexton and Henson, 1949)としていた。しかしながら、得られた情報源を調査した結果、本物質の慢性曝露による皮膚刺激性について、閾値を設定できるような情報はなかった。また、ヒト及び動物における一般毒性、生殖発生毒性については、経皮経路の有害性情報はなかった。なお、急性毒性については、雌雄ウサギへの皮下投与した試験に基づき LD₅₀ は 200 mg/kg であった (ACGIH 1990)。また、AU NICNAS (AICIS 2014)によると、本物質のガスまたは水溶液は皮膚から吸収され、全身に均一に分布するとされている。

ATSDR (2022)によると、本物質の経皮経路からの慢性曝露による有害性情報は限られており、ヒトと動物の皮膚および眼に対し刺激物質であるとされていた。ATSDR (2022)には、本物質によるヒト及び動物の皮膚への影響についての複数の症例報告や動物実験に関する記述があったが、いずれも事故による高濃度曝露や皮膚刺激性を短時間検索した試験結果についての内容であり、慢性曝露による影響については、以下の情報のみだった。

- ・ NTP (1987) による最長 102 週間のマウスへの反復吸入曝露試験 (EO 蒸気：最大濃度 100ppm) では、皮膚への影響は認められなかった。
- ・ マウス (1 群 30 例) への生涯にわたる皮膚塗布試験 (週 3 回、493 日) では、背部に EO の 10% 溶液を塗布しても皮膚腫瘍は発生しなかった (Van Duuren *et al.* 1965)。ただし、この試験では塗布後に本物質が揮発した可能性があるとされていた。

経皮経路からの曝露による発がん性については、以下に示す通り、マウスにおける試験結果があった (概要は前述の通り)。ただし、発がん性試験としては試験条件 (投与頻度、投与用量群の設定等) が十分ではなく、揮発により実際の曝露量を確認できないことから、本評価では、この試験結果は参考扱いとするのが妥当であると判断した。

【経皮曝露による発がん性試験】

雌性 Swiss Millerton マウス (30 例/群) に EO10%溶液 (アセトン溶液) (約 100mg) を週 3 回、493 日間曝露した結果、皮膚腫瘍は発生しなかった。剃毛した背部皮膚に塗布した用量は、化学物質の揮発性により減退した可能性がある (Van Duuren *et al.*, 1965: IPCS, AU NICNAS (2014), Health Canada (2001)より二次引用)。

また、皮下投与による発がん性試験の情報 (下記) があったが、皮下投与であるため、参考扱いとした。

雌性 NMRI マウス (6~8 週齢、100 例/群) に無処置または溶媒対照群 (溶媒は tricaprylin)、あるいは 0.1、0.3、1.0 mg /動物の EO (純度 99.7%) を週 1 回、95 週間皮下投与した試験で、投与局所に腫瘍 (主に線維肉腫の用量に依存した増加) が認められ

た。最初の腫瘍の発現は 50 週後であった。皮下肉腫の頻度は、未処置、溶媒対照群、0.1、0.3、1.0 mg/動物の群でそれぞれ 0/200、4/200、5/100、8/100、11/100 であり (Cochran Armitage test for trend: $p < 0.001$)、600 日で補正した腫瘍発生率に対して用量依存関係が認められた (Dunkelberg, 1981)。

【経皮曝露による有害性：まとめ】

EO は刺激性を有することから、曝露濃度や曝露期間によっては皮膚及び全身に毒性影響が生じる可能性があるものの、本物質の経皮経路からの慢性曝露による影響を評価できる情報はなかった。そのため、経皮経路の一般毒性、生殖発生毒性、発がん性に関する有害性評価値を導出することはできないと判断した。本評価では慢性曝露を前提にしているが、刺激性による皮膚局所への影響や皮膚から吸収された本物質による全身影響は、短期影響（皮膚刺激性等）について評価する際に改めて検討する必要がある。

5. 各情報源から得られた EO の用途、曝露、規制状況

今後のリスク評価の参考とするため、本物質の用途やヒトへの曝露に関する情報について、各情報源（国内外の評価資料等）の記載を調査した。

AU NICNAS (2014)によると、豪州での産業目的以外では、貯蔵農作物の害虫防除や病院及び獣医学施設での用具の滅菌が本物質の用途として示されていた。また、国際的には、産業目的以外の用途として、熱や放射線に非耐性の手術器具の滅菌、燻蒸剤が報告されていた。その他、市販のポリグリコールエーテル製剤を含むスキンケア製品に、最大 1ppm (0.08~1.5mg/L) の残留濃度で汚染物質として存在するとの報告 (Filser JG et al., 1994) や、タバコ 1 本あたり 7 μ g の濃度で存在すること (IARC, 2012) についても報告されていた。また、本物質は、the Association of Southeast Asian Nations (ASEAN)、カナダ、EU、ニュージーランド国内では、化粧品に含まれてはならない物質として指定されている。

EPA による hazard summary (2018)によると、EO は、主にエチレングリコール（不凍液）、繊維、洗剤、ポリウレタンフォーム、溶剤、医薬品、接着剤などの製品の製造における化学中間体として使用されることが示されていた。

Health Canada (2001)によると、EO は、消費者製品にはタバコやスキンケア製品の汚染物質として存在する可能性があるとしている。WHO Environmental Health Criteria (EHC) 55 (1985) も、一般人への曝露は食品やタバコからであることが示されていた。ATSDR (2022)によると、ヒトは以下の経路で EO に曝露されるとしている。

- ・製造施設および使用施設付近での汚染された空気の吸入
- ・滅菌／燻蒸作業中の汚染された空気の吸入
- ・タバコの煙の吸入
- ・滅菌／燻蒸作業中の皮膚接触

- ・EO で滅菌された医療機器および化粧品の使用
- ・EO で滅菌された食品の調理および摂取
- ・EO の製造中、および他の化学物質の製造へのEO の関与中
- ・滅菌／燻蒸作業におけるEO の使用後
- ・タバコの煙で汚染された空気の吸入

6. まとめ

本検討では、長期影響の評価物質選定スキームによって選定されたEOの有害性について、吸入および経口経路については化審法の評価Ⅱにおいて設定された有害性評価値の見直しの可否を、経皮経路については有害性評価値導出に資する有害性情報の有無を確認した。その結果、吸入および経口経路については、新たに評価すべき有害性情報は確認されなかったため、評価Ⅱにおいて設定された有害性評価値を本評価でも採用することが妥当であると考えた。また、経皮経路については、有害性評価値導出の根拠に資する有害性情報はなかったため、有害性評価値を導出することはできなかった。

本評価結果は、分担研究者一名による判断結果であるため、今後、家庭用品に含有する物質の有害性評価、リスク評価を行う場合は、第三者による客観的レビューが必要である。また、評価時期によっては、本検討で行った通り、他機関による最新の評価結果あるいは有害性情報の有無を確認した上で、本評価結果の更新の可否を判断することに留意が必要である。