

農 薬 抄 録

一般名 ヨウ化メチル
「くん蒸剤」

平成 24 年 1 月 27 日改訂

アリスタ ライフサイエンス株式会社

連絡先 アリスタ ライフサイエンス株式会社

目 次

	頁
I. 開発の経緯.....	3
II. 物理的・化学的性状.....	5
III. 生物活性.....	16
IV. 適用及び使用上の注意.....	17
V. 残留性及び水質汚濁性.....	21
VI. 有用動植物等に及ぼす影響.....	26
VII. 使用時安全上の注意、解毒法等.....	34
VIII. 毒性.....	37
1. 原体.....	43
1) 急性毒性.....	43
2) 皮膚及び眼に対する刺激性.....	50
3) 皮膚感作性.....	54
4) 急性神経毒性.....	57
5) 急性遅発性神経毒性.....	62
6) 90日間反復経口投与毒性.....	63
7) 21日間反復経皮投与毒性.....	78
8) 90日間反復吸入毒性.....	87
9) 反復経口投与神経毒性.....	91
10) 28日間反復投与遅発性神経毒性.....	92
11) 1年間反復経口投与毒性及び発がん性.....	93
12) 繁殖毒性及び催奇形性.....	133
13) 変異原性.....	152
14) 生体機能影響.....	160
15) 解毒及び治療.....	164
16) その他.....	168
2. 製剤.....	203
1) 急性毒性.....	203
2) 皮膚及び眼に対する刺激性.....	206
3) 皮膚感作性.....	208
3. 参考.....	210
土壌燻蒸作業者の暴露調査.....	210
IX. 動植物及び土壌等における代謝分解.....	220
1. 動物体内運命に関する試験.....	225
2. 植物体内運命に関する試験.....	242
3. 土壌中運命に関する試験.....	260
4. 水中運命に関する試験.....	263
5. 土壌吸着性試験.....	278
[附]ヨウ化メチルの開発年表.....	289

I. 開発の経緯

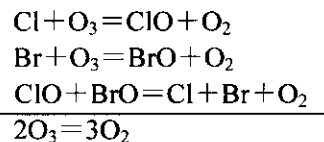
オゾン層を破壊する物質に関するモントリオール議定書中に指定されたオゾン層破壊物質の一つとして臭化メチルがあげられている。臭化メチルは1997年9月開催のモントリオール議定書第9回締約国会合で規制強化が検討され、1999年以降段階的に削減し、先進国においては2005年に、また、発展途上国においては2015年に全廃が定められた。

1996年8月30日に公布された臭化メチルのオゾン層破壊係数[Ozone Depletion Potential (ODP) : CFC-11 (CCl₃F) の単位当たりにおけるオゾン破壊効果を1とした場合の相対値]は1996年より0.7から0.6に改められ、この告示は1997年1月1日より施行された。

オゾン層を破壊する物質に関するモントリオール議定書で指定されたオゾン層破壊物質とそのライフタイム及びODPは以下の通りである。

物質名	ライフタイム (WMO : 1998年)	ODP
クロロフルオロカーボン : CFC-11 [CCl ₃ F]	45年	1.0
ハロン : [CF ₃ Br, CF ₂ ClBr, C ₂ F ₄ Br ₂]	11~65年	3.0~10.0
四塩化炭素 : [CCl ₄]	35年	1.1
1,1,1-トリクロロエタン : [CH ₃ CCl ₃]	4.8年	0.1
HCFC (ハイドロクロロフルオロカーボン)	9~18年	0.02~0.065
HFC (ハイドロフルオロカーボン)	13~243年	<5×10 ⁻⁴
臭化メチル	0.7年	0.4

また、オゾン破壊の反応は次の通りであるとされている。



即ちオゾン層破壊物質が成層圏で太陽からの紫外線により分解し、塩素と臭素原子となり、これがオゾンと連鎖的に反応してオゾン層を破壊する。

成層圏における臭化メチルのライフタイムは0.7年、オゾン層破壊係数は0.4 (0.2~0.5) であり、オゾン層破壊力について臭素は塩素の約58倍であると計算されている。

当社では臭化メチルの類縁化合物であるヨウ化メチルが示す、土壌くん蒸用途としての臭化メチル同等の効果に注目し、

2005年の臭化メチルの全廃を踏まえ、ヨウ化メチルの日本における開発に着手した。食用農作物への農薬(土壌くん蒸及びくりくん蒸用途)として1999年より生物効果試験を実施し、メロンのえそ斑点病、黒点根腐病及びネコブセンチュウ、トマトの青枯病、萎凋病及びネコブセンチュウ並びにくりのクリシギゾウムシ及びクリミガに対してくん蒸の使用方法で高い効果及び実用性が確認された。

なお、本剤は当社の米国支社である Arysta LifeScience North America (旧 Arvesta) より、2002年1月に米国 EPA 及び米国カリフォルニア州 DPR に対して登録申請し、2007年10月に EPA で登録を取得した。なお、米国においては、本剤は土壌くん蒸剤として使用された際に作物中にヨウ化メチルとして残留しないことから non-food use と分類され、分解物であるヨウ素は自然界に存在することから、ヨウ化メチルとその分解物に関して残留基準を設定しないと決定された。従って食品によるリスク評価は実施されていない。その他の国

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス㈱にある。

では、オーストラリア、ニュージーランド、コスタリカ、メキシコ、イスラエル及びトルコで登録申請済みであり、EU 諸国、モロッコ、南アフリカ、グアテマラ、ブラジル、メキシコ、チリ、南アフリカ等で登録申請を予定している。

なお、本剤は木材くん蒸用途として「検疫専用ヨウ化メチル（第 21407 号）」及び木材くん蒸用途として「マイヒューム（第 21946 号）」がそれぞれ 2004 年 11 月 2 日及び 2007 年 4 月 11 日に農薬登録され、現在輸入植物検疫規定への採択を目指し試験を実施している。また、土壌消毒剤として「ヨーカヒューム（第 22462 号）」が、栗くん蒸用途として「くり専用ヨーカヒューム（第 22463 号）」が 2009 年 9 月 28 日に農薬登録された。

II. 物理的・化学的性状

1. 有効成分の名称及び化学構造

1) 一般名

和名：ヨウ化メチル

英名：methyl iodide

2) 別名

商品名：ヨーカヒューム

試験名：TM-425 TMZ-9911

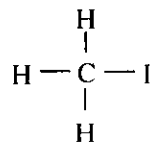
3) 化学名

和名：ヨウ化メチル (別名ヨードメタン)

英名：methyl iodide (別名 iodomethane)

methane, iodo- (CAS名)

4) 構造式



5) 分子式

CH₃I

6) 分子量

141.95

7) CAS No.74-88-4

2. 有効成分の性状、安定性、分解性等に関する試験

項目	資料番号	測定値 (測定条件)	測定方法	試験機関/GLP	
色調	PC-1-1	淡黄色	官能検査 OPPTS830.6302	Ricerca, LLC (2001年 GLP)	
形状		液体	官能検査 OPPTS830.6303		
臭気		吸入毒性のため 測定不可	官能検査 OPPTS830.6304		
密度		2.27g/cm ³ (25℃)	比重びん法 OPPTS830.7300		
融点	PC-1-3	-66.5℃		Merck index	
沸点	PC-1-1	42℃	蒸留法 OPPTS830.7220	Ricerca, LLC (2001年 GLP)	
蒸気圧	PC-2	39393.85Pa (20℃)	Thompson らの 法及び Isoteniscope 法 ASTM D2879-92	Ricerca, LLC (2003年 GLP)	
解離定数 (pKa)	PC-1-2	測定不可 (pH2~12 の範囲で変 曲点を示さない)	電位差滴定法 OPPTS830.7370	Ricerca, LLC (2001年 GLP)	
溶解度	有機溶媒	水	13.13g/L (20℃)	フラスコ法 OECD105	Ricerca, LLC (2003年 GLP)
		ヘキサン	232g/L (20℃)		
		ヘプタン	191g/L (20℃)		
		キシレン	>250g/L (20℃)		
		トルエン	>250g/L (20℃)		
		ジクロロメタン	>250g/L (20℃)		
		アセトン	213 g/L (20℃)		
		メタノール	>250g/L (20℃)		
		酢酸エチル	>250g/L (20℃)		
オクタノール/水 分配係数 (log Pow)		1.48 (25℃)	フラスコ 振とう法 OECD107		
土壌吸着係数	SAC-1	K _{Foc} =15~59mL/g (20℃)	OECD106	Ricerca, LLC (2001年 GLP)	
加水分解性*	WD-1	t _{1/2} (25℃) : 104.7 日 (pH4)、93.9 日 (pH7)、 108.8 日 (pH9)	OECD111	Ricerca, LLC (2001年 GLP)	
水中光分解性*	緩衝液	WD-2	t _{1/2} (キセノンランプ、 pH5、25℃、393.1W/m ² 、 290~700nm) : 13.1 日		OPPTS835.2210
水中光分解性*	自然水	WD-3	t _{1/2} (キセノンランプ、 25℃、300W/m ² 、 290~700nm) : 37.5 日	12 農産 第 8147 号	Ricerca, LLC (2003年 GLP)

* 加水分解性試験及び水中光分解性試験はそれぞれ加水分解運命試験及び水中光分解運命試験により代替する。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

項	目	資料 番号	測定値 (測定条件)	測定方法	試験機関/GLP
安定性	対熱	PC-3	試験省略	省略理由書	
スペクトル	UV/VIS (図 1-1~ 1-3)	PC-1-2	λ max (H ₂ O) 249nm ; ϵ 183 λ max (pH1) 249nm ; ϵ 196 λ max (pH13) 248nm ; ϵ 183	OPPTS830.7050	Ricerca, LLC (2001年 GLP)
	IR (図 2)	PC-2	2979、2958、2850cm ⁻¹ (C-H 伸縮)、1261、1240cm ⁻¹ (C-H 変角)、543、513 cm ⁻¹ (C-I 伸縮)	12 農産 第 8147 号	Ricerca, LLC (2003年 GLP)
	¹ H-NMR (図 3)		2.2ppm (-CH ₃)		
	¹³ C-NMR (図 4)		-23.3ppm (-C ₃ H ₇)		
MS (図 5)	M/Z : 142 (M ⁺)、 127 ([M-CH ₃] ⁺)				

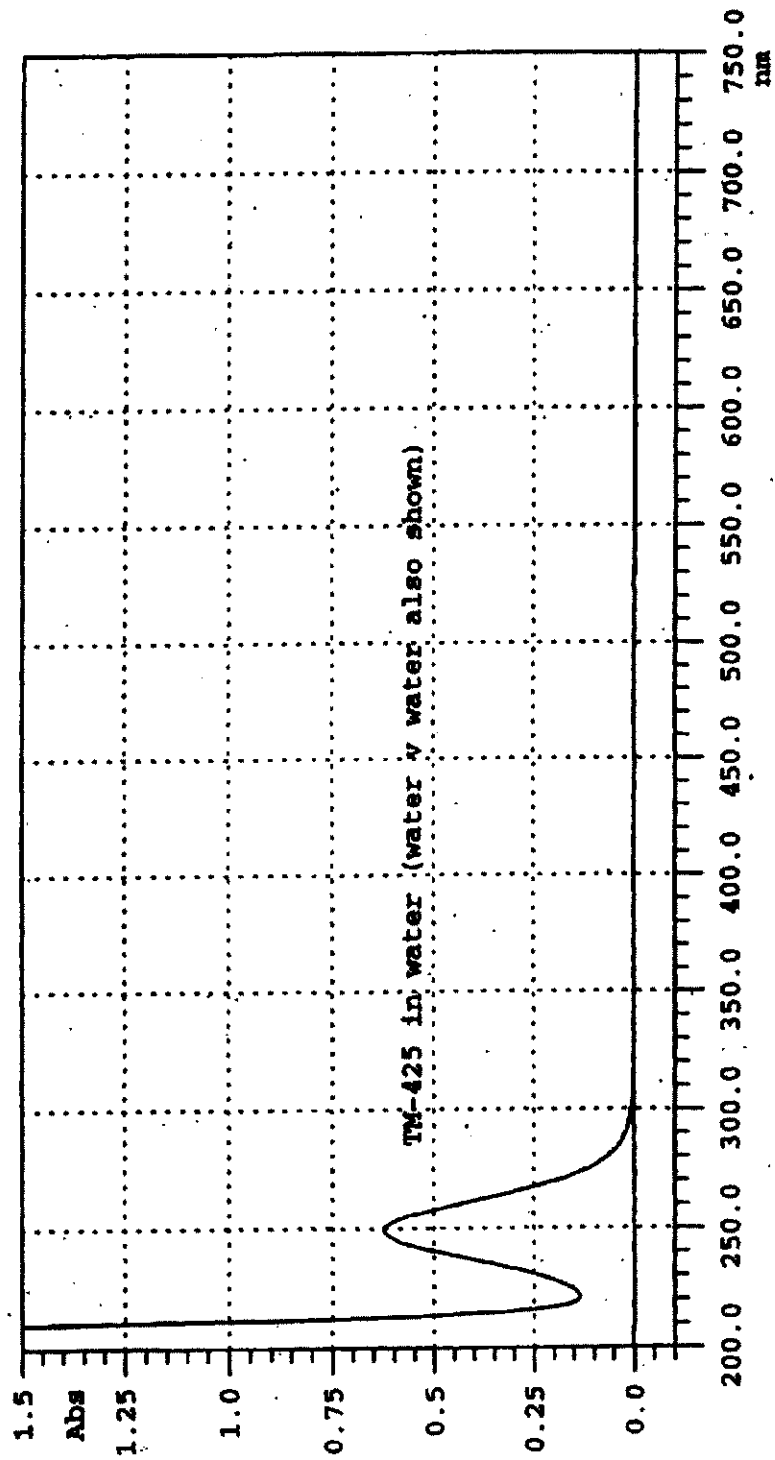


図 1-1 ヨウ化メチルの UV/VIS スペクトル (水)

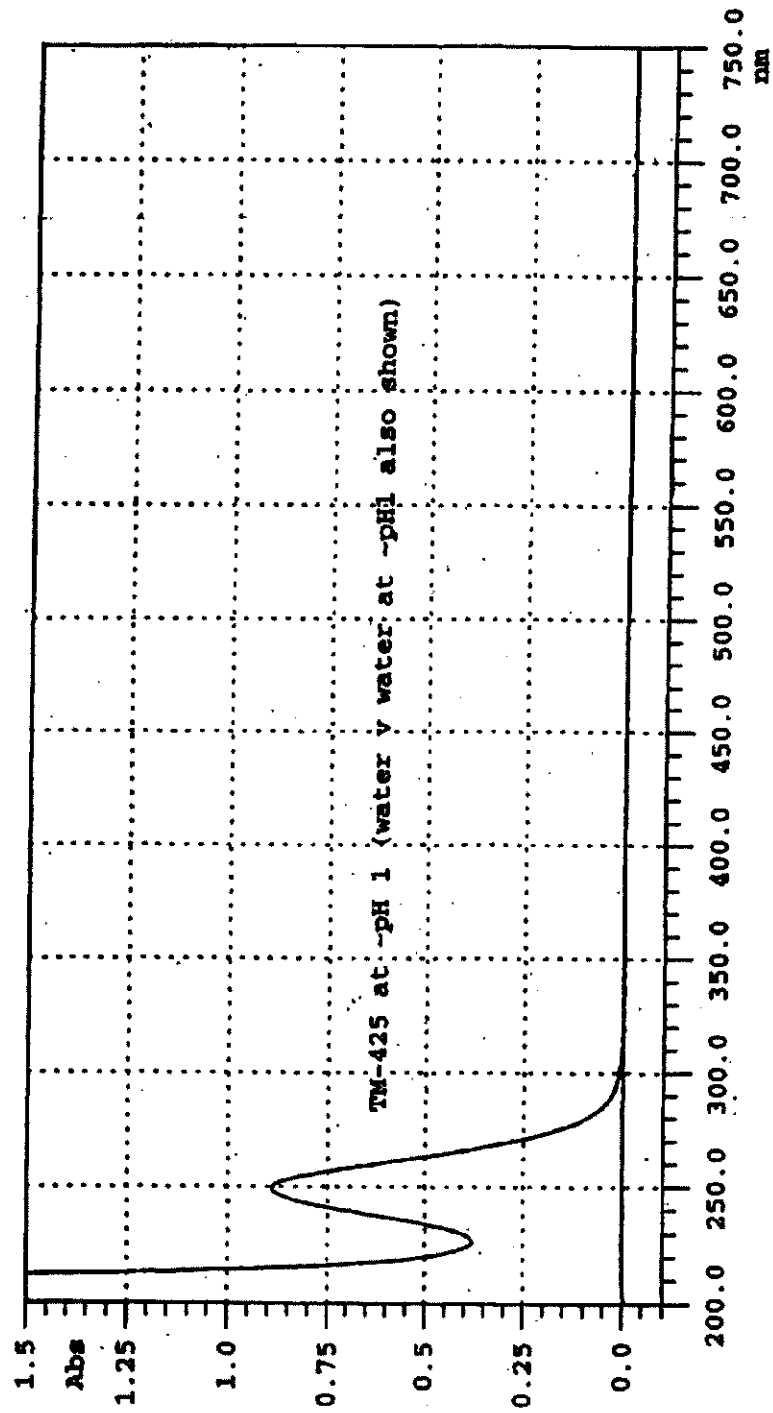


図 1-2 ヨウ化メチルの UV/VIS スペクトル (pH 1)

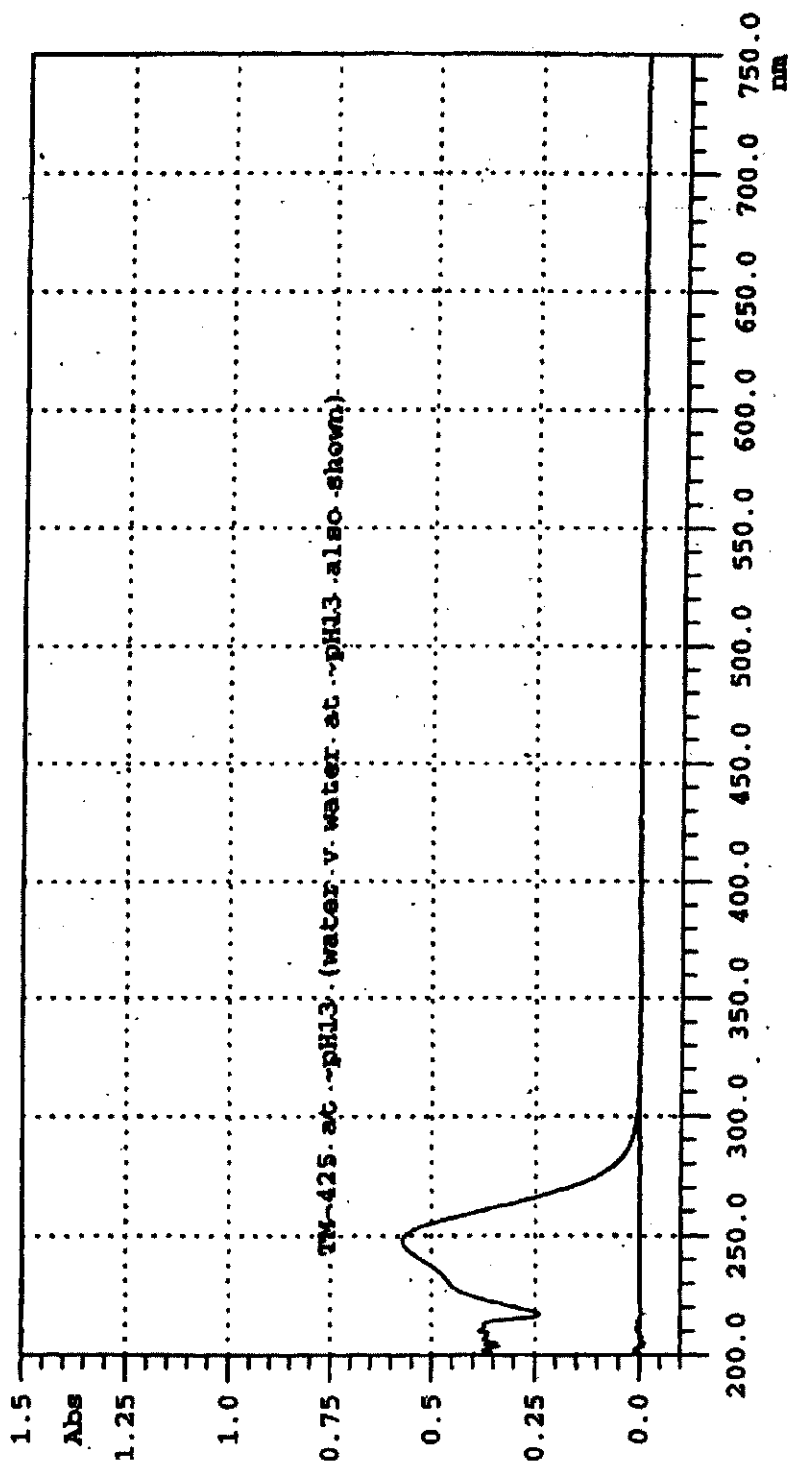


図 1-3 ヨウ化メチルの UV/VIS スペクトル (pH 13)

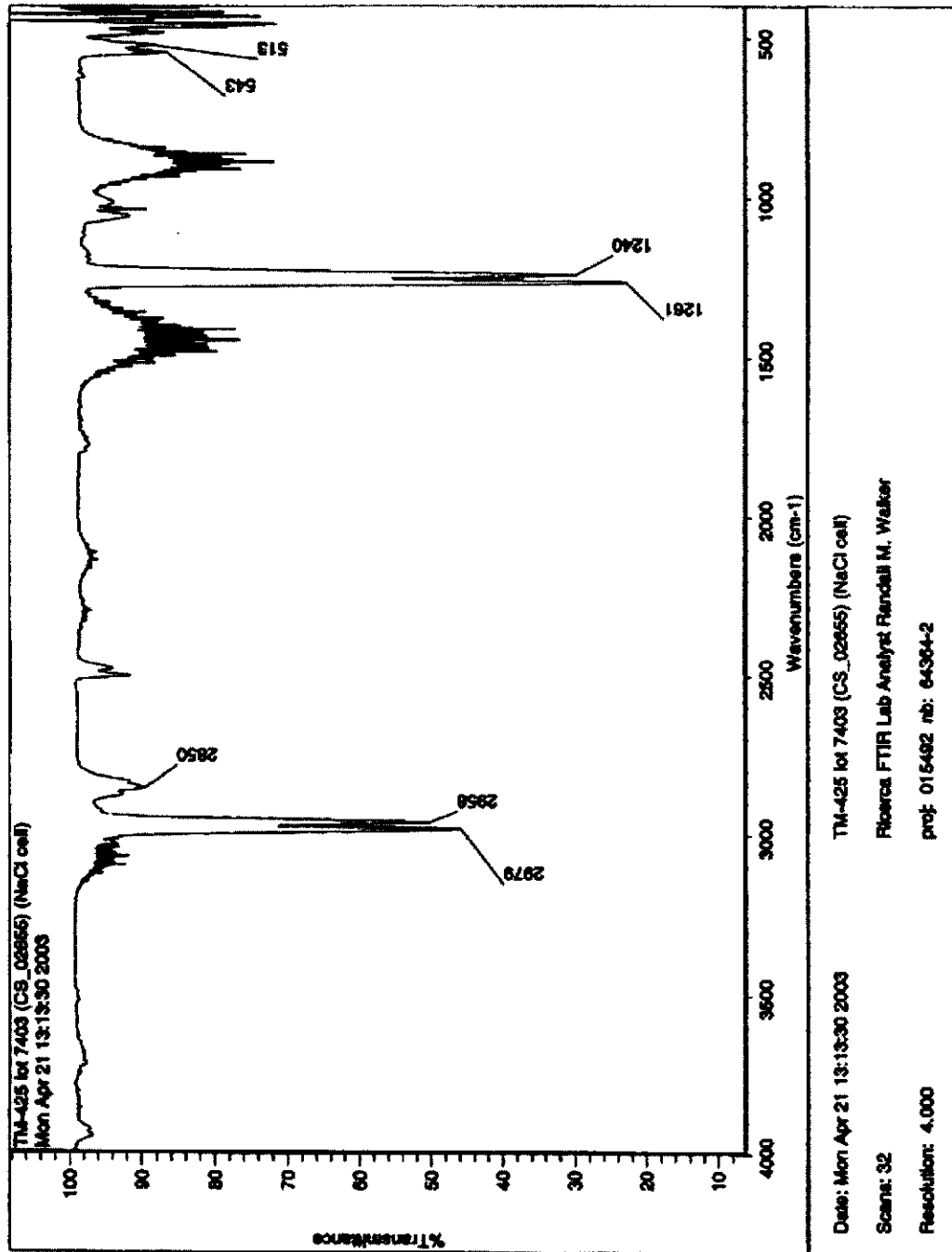


図2 ヨウ化メチルのIRスペクトル

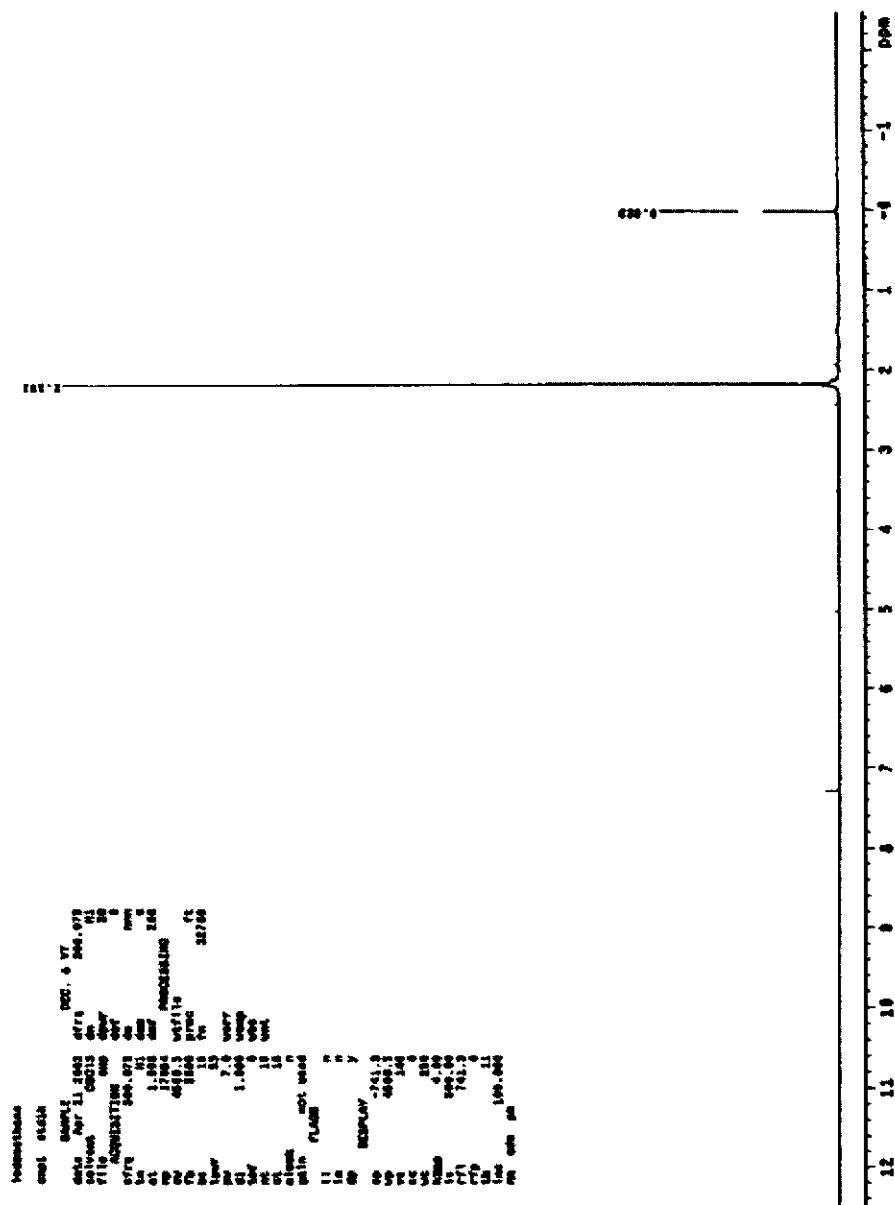


図3 ヨウ化メチルの¹H-NMRスペクトル

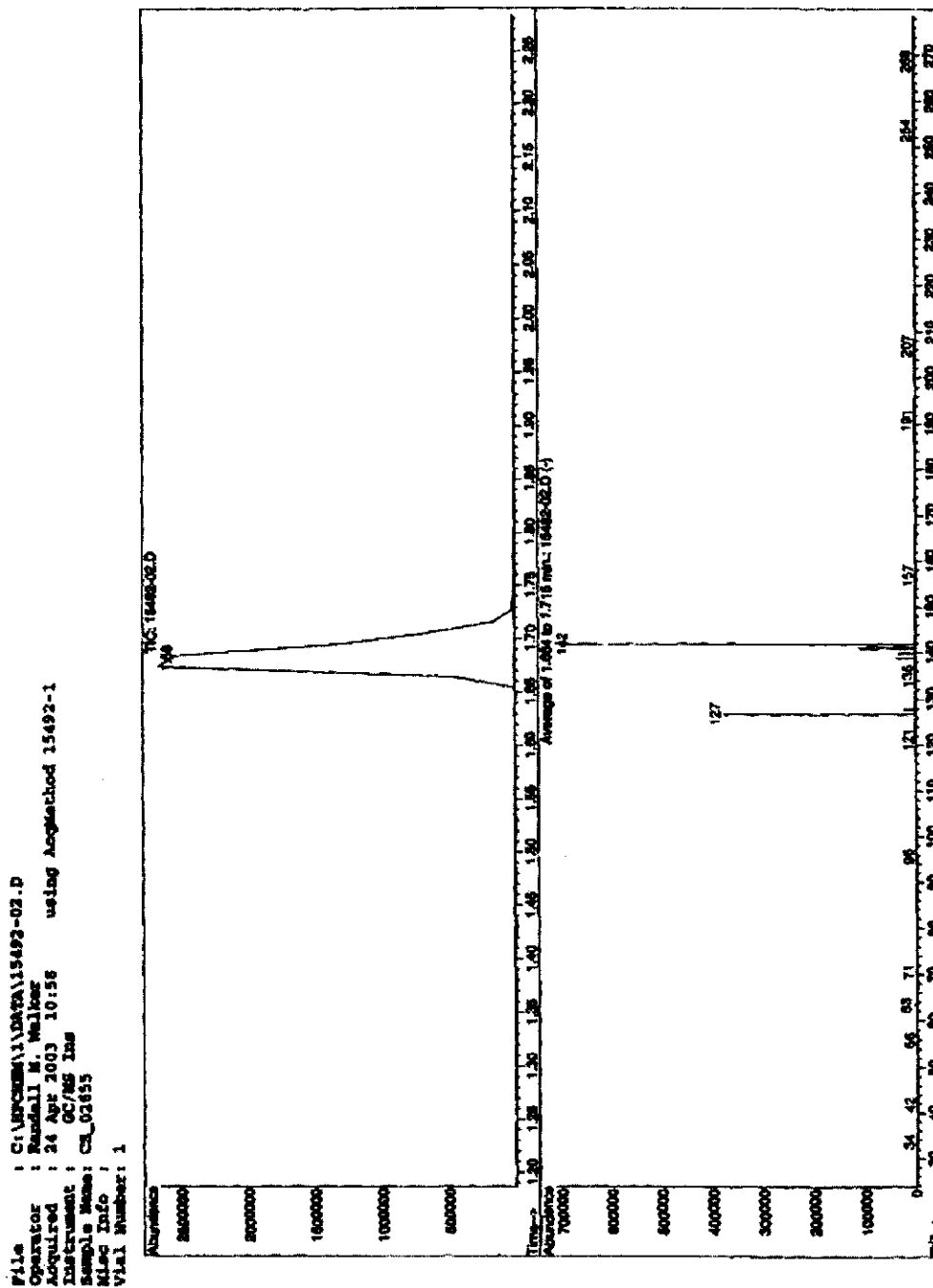


図5 ヨウ化メチルのマススペクトル

3. 原体の成分組成

区分	名称		構造式	分子式	分子量	含有量 (%)	
	一般名	化学名				規格値	通常値
有効成分	ヨウ化メチル		$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{I} \\ \\ \text{H} \end{array}$	CH ₃ I	141.95		

4. 製剤の組成

- 1) 農薬の種類：ヨウ化メチルくん蒸剤
農薬の名称：検疫専用ヨウ化メチル

ヨウ化メチル 99.0%
水等 1.0%

- 2) 農薬の種類：ヨウ化メチルくん蒸剤
農薬の名称：マイヒューム

ヨウ化メチル 50.0%
液化炭酸ガス等 50.0%

- 3) 農薬の種類：ヨウ化メチルくん蒸剤
農薬の名称：ヨーカヒューム

ヨウ化メチル 99.0%
水等 1.0%

- 4) 農薬の種類：ヨウ化メチルくん蒸剤
農薬の名称：くり専用ヨーカヒューム

ヨウ化メチル 99.0%
水等 1.0%

Ⅲ. 生物活性

1. 活性の範囲

メロンの黒点根腐病、えそ斑点病、トマトの萎凋病、青枯病、ピーマンの疫病、すいかのつる割病、なすの青枯病、半身萎凋病、いちごの萎黄病等、これら対象作物の土壌線虫類（ネコブセンチュウ類、ネグサレセンチュウ類）に対する作用、メロンのえそ斑点病、レタスのビッグベイン病等の土壌ウイルスに対する作用、畑地一年生雑草に対する殺草作用、クリシギゾウムシ、クリミガに対する作用あるいは木材加害虫（スギカミキリムシ、マツノマダラカミキリムシ、キイロコキクイムシ、ハンノキクイムシ、ファイルキクイムシ、カラマツヤツバキクイムシ、ヒバノキクイムシ、シラホシゾウムシ、ニセシラホシゾウムシ、マツギボシゾウムシ）に対する殺虫作用が観察されている。

2. 作用機構

ヨウ化メチルを含む脂肪族ハロゲン化物系農薬（クロルピクリン、臭化メチル、1,3-ジクロロプロペン等）は土壌くん蒸剤として、土壌消毒及び殺線虫剤としての作用を有する。これら化合物の比重は大きく、蒸気として土壌、作物あるいは木材内部に拡散し、分子内のハロゲン原子は求核置換反応を受けやすく、害虫、線虫あるいは病原菌細胞の構成成分である-SH、-NH₂、-OH基のような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など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。

3. 作用特性と防除上の利点等

ヨウ化メチルの沸点は42℃で臭化メチル（3.5℃）に比較して高く、比較的気化しにくい欠点はあるが、分子量141.95、密度2.27、ガス比重は4.9と大きく、気化したヨウ化メチルのガスは土壌表面あるいは木材周囲にとどまり、それらの内部に浸透、拡散しやすいと考えられる。これは、現在までに得られている木材害虫、クリシギゾウムシ及びネコブセンチュウ等の防除対象生物に対する高い効果から伺うことができる。また、ハロゲン化物の化学反応における脱離基の反応は $I > Br > Cl$ と報告されていることから作用特性の一端が伺える（山下恭平ら、農薬の化学、1996年）。更に、ヨウ化メチルの密度等の物性から、透過しにくい被覆フィルムあるいは天幕を使用することにより、処理場所から周囲への揮散を抑制することが可能であると考えられ、作業者に対する安全性の確保が比較的容易であると判断する。

IV. 適用及び使用上の注意

1. 適用病害虫の範囲及び使用方法

- 1) 農薬の種類：ヨウ化メチルくん蒸剤
 農薬の名称：検疫専用ヨウ化メチル

作物名	適用場所	適用病害虫名	使用量	くん蒸時間	くん蒸温度	本剤の使用回数	使用方法	ヨウ化メチルを含む農薬の総使用回数
木材	倉庫 天幕 本船	カキリムシ類	50g/m ³	24時間	15℃以上	-	くん蒸	-
			70g/m ³		10~15℃			
		キイムシ類	30~50g/m ³		15℃以上			
			70g/m ³		10~15℃			
		ゾウムシ類	50g/m ³		15℃以上			
			70g/m ³		10~15℃			

- 2) 農薬の種類：ヨウ化メチルくん蒸剤
 農薬の名称：マイヒューム

作物名	適用場所	適用病害虫名	使用量	くん蒸時間	くん蒸温度	本剤の使用回数	使用方法	ヨウ化メチルを含む農薬の総使用回数
木材 こん包材	天幕・ 倉庫等	マツバヒゲセンチュウ カキリムシ類 キイムシ類 ゾウムシ類	168~224g/m ³	24時間 以上	10~15℃未満	-	くん蒸	-
			120~160g/m ³		15~20℃未満			
			96~120g/m ³		20~25℃未満			
			72~96g/m ³		25℃以上			

- 3) 農薬の種類：ヨウ化メチルくん蒸剤
 農薬の名称：ヨーカヒューム

作物名	適用場所	適用病害虫名	使用量	くん蒸時間	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ヨウ化メチルを含む農薬の総使用回数
メロン	露地 及び 施設	えそ斑点病 黒点根腐病 ネコフセンチュウ	15~20 g/m ²	72時間 以上	定植10日 前まで	1回	土壌 くん蒸	1回
トマト								
		萎凋病	20 g/m ²					
しょうが 葉しょうが みょうが (花穂) みょうが (茎葉)		根茎腐敗病 一年生雑草	15~20 g/m ²					
きく		萎凋病 一年生雑草	20 g/m ²					
		立枯病	15~20 g/m ²					
カーネーション		萎凋細菌病 一年生雑草	20 g/m ²					

- 4) 農薬の種類：ヨウ化メチルくん蒸剤
 農薬の名称：くり専用ヨーカヒューム

作物名	適用場所	適用病害虫名	使用量	くん蒸時間	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ヨウ化メチルを含む農薬の総使用回数
くり	倉庫及び天幕	クリジブウムシ クリガ	25~50g/m ³	2~4 時間	収穫後	1 回	くん蒸	1 回

2. 使用上の注意事項

- 1) 農薬の種類：ヨウ化メチルくん蒸剤
 農薬の名称：検疫専用ヨウ化メチル

- (1) 本剤は検疫用以外の用途に使用してはならない。
- (2) 本剤の容器の持ち運びに際しては、投下その他粗暴な取扱いをしないこと。
- (3) 投薬時にはガスが倉庫内又は室内全体に拡散するように注意すること。
- (4) 空容器は散乱しないように所定の場所に収納（処理）すること。
- (5) 本剤は光により淡黄色から褐色へ変化する場合があるが、品質に影響はない。
- (6) 本剤の使用に当たっては、使用量、使用方法を誤らないように注意し、特に初めて使用する場合は、植物防疫所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

- 2) 農薬の種類：ヨウ化メチルくん蒸剤
 農薬の名称：マイヒューム

- (1) 木材の突出部やササクレで天幕が破れないよう注意して被覆する。被覆作業が終了したら、天幕に小穴が無いかどうか点検し、小穴を発見した場合は補修する。
- (2) 本剤の容器の持ち運びに際しては、投下、その他粗暴な取扱いをしないこと。
- (3) 投薬時にはガスが倉庫内又は天幕内全体に拡散するように注意すること。
- (4) 本剤の使用に当たっては、「適用病害虫の範囲及び使用方法」を遵守し、植物防疫所の指導を受けて使用すること。

- 3) 農薬の種類：ヨウ化メチルくん蒸剤
 農薬の名称：ヨーカヒューム

- (1) 一般的な注意事項
 - (ア) 投薬には必ずヨウ化メチル専用の投薬器具付き専用受け皿を使用すること。
 - (イ) くん蒸場所の周囲には貼紙又は立札で「くん蒸中立入禁止」の表示をすること。
 - (ウ) 処理前にはくん蒸場所周辺に作業関係者以外の者がいないことを確認し、ガス抜き終了まで十分警戒すること。
 - (エ) 全ての作業は2名以上で行い、終了後は人数を確認すること。
 - (オ) ミツバチの巣箱周辺での使用は避けること。

- (カ) 使用後の容器等はほ場などに放置せず、環境に影響のないように適切に処理すること。
 - (キ) 本剤は、光により淡黄色から褐色へ変化する場合があるが、品質に影響はない。
- (2) 露地及び施設の対象作物
- (ア) 本剤の処理に当たっては、土壌耕起後、所定薬量を配置して、ポリエチレンフィルム等で全体を被覆し、周囲を土で押え、密閉投棄すること。
 - (イ) 被覆に当たっては被覆材の周囲からガスが漏れないように覆土を十分に行うこと。
 - (ウ) 低温ではガス化が悪いので、地温を確保するため冬期の使用は避け、なるべく晴れた日に処理をすること。
 - (エ) くん蒸終了後、被覆をはずし7日間放置し、土壌を耕起して十分にガス抜きをした後、定植すること。
 - (オ) 処理後、未消毒の土がなるべく混入しないよう注意すること。
 - (カ) 本剤の処理に当たり、土壌が乾燥している場合には過湿にならない程度に、使用前に十分な灌水を行うこと。
 - (キ) 土壌水分が多すぎる場合、または乾燥している場合は効果が不十分になったり、薬害を生じる恐れがあるので、適度な水分（土を握ってくずれ程度）のときに処理すること。
 - (ク) 処理直前直後での堆肥およびアルカリ性肥料の混入は避けること。
 - (ケ) 水田裏作の栽培作物に使用した場合、水稻に薬害を起す可能性があるため使用を避けること。
- (3) 処理後の放置期間と効果・薬害との関係は、土壌の種類、腐植土の多少、温度、土壌水分によって様ではないので、本剤の使用に当たっては使用量、使用時期、使用方法などを誤らないように注意すること。特に、初めて使用する場合には病害虫防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。
- 4) 農薬の種類：ヨウ化メチルクん蒸剤
農薬の名称：くり専用ヨーカヒューム

(1) 一般的な注意事項

- (ア) 開缶には必ずヨウ化メチルクん蒸専用開缶具及び専用受け皿を使用すること。
- (イ) くん蒸場所の周囲には貼紙又は立札で「くん蒸中 立入禁止」の表示をすること。
- (ウ) 処理前にはくん蒸場所周辺に作業関係者以外の者がいないことを確認し、ガス抜き終了まで十分警戒すること。
- (エ) 全ての作業は2名以上で行い、終了後は人数を確認すること。
- (オ) ミツバチの巣箱周辺での使用は避けること。
- (カ) 使用後の容器等はほ場などに放置せず、環境に影響のないように適切に処理すること。
- (キ) 本剤は光により淡黄色から褐色へ変化する場合があるが、品質に影響はない。

(2) くりに対する注意事項

- ① くりを使用する場合は、所定薬量を配置して、ポリエチレンフィルム等で密閉した後、密閉投棄する。くん蒸庫等設備はガス漏れがないように予め目張りを確実にし、くん蒸後はくん蒸庫等内のガス抜きをして、完全に換気してから立ち入ること。

- ② 低温ではガス化が悪いので、処理前または処理中に温湯で加温し、揮発・拡散を促すことが望ましい。なお、缶はストーブや直火で直接加熱しないこと。
 - ③ 施設等で使用する場合には、出入口、天窓、側窓等を開け通気をよくして作業を行うこと。作業後は直ちに密閉し、臭気が残っている期間には施設内へ入らないこと。くん蒸後は施設を開放し、十分換気した後に入室すること。
- (3) 本剤の使用に当たっては使用量、使用時期、使用方法などを誤らないように注意すること。特に、初めて使用する場合には病虫害防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

3. 水産動植物に有毒な農薬については、その旨

- 1) 農薬の種類：ヨウ化メチルくん蒸剤
農薬の名称：検疫専用ヨウ化メチル

水産動植物（甲殻類）に影響を及ぼす恐れがあるが、この登録に係る使用方法では問題ない。空容器等は水産動植物に影響を与えないよう適切に処理すること。

- 2) 農薬の種類：ヨウ化メチルくん蒸剤
農薬の名称：マイヒューム

この登録に係る使用方法では該当がない。

- 3) 農薬の種類：ヨウ化メチルくん蒸剤
農薬の名称：ヨーカヒューム

水産動植物（甲殻類）に影響を及ぼす恐れがあるが、この登録に係る使用方法では問題ない。空容器等は水産動植物に影響を与えないよう適切に処理すること。

- 4) 農薬の種類：ヨウ化メチルくん蒸剤
農薬の名称：くり専用ヨーカヒューム

水産動植物（甲殻類）に影響を及ぼす恐れがあるが、この登録に係る使用方法では問題ない。空容器等は水産動植物に影響を与えないよう適切に処理すること。

V. 残留性及び水質汚濁性

1. 作物残留性試験

1) 分析方法の原理と操作概要

- ① 細切した試料をナス型フラスコに秤取し、水及びヘキサンを加えて蒸留装置に取り付ける。
- ② 受器の試験管にヘキサンを入れ氷冷しておく。
- ③ 試料を入れたフラスコをマントルヒーターで約 20 分間加熱する。
- ④ 受器の試験管に捕集する。
- ⑤ 捕集液をヘキサンで定容し、ガスクロマトグラフ (ECD) を用いて検量線法により定量する。

2) 分析対象化合物名

化学名：ヨウ化メチル

methyl iodide (iodomethane) (IUPAC)

ヨウ化メチル (ヨードメタン)

methane, iodo- (CAS)

一般名：ヨウ化メチル

分子式：CH₃I

分子量：141.95

3) 残留試験結果

次頁以降に示す。

ヨウ化メチルの残留分析結果 (作物)

目録番号	作物名 (栽培形態) (分析部位) 試験年度	剤型 (有効成分量) 使用濃度又は使用量 使用方法	試料調製場所	使用回数	経過日数	分析結果 (ppm)								
						公的分析機関			社内分析機関					
						ヨウ化メチル								
						分析値	分析値	平均値	分析値	分析値	平均値			
						(財) 日本食品分析センター			(株) 化学分析コンサルタント					
1	メロン (施設) (果実) 平成14年度	くん蒸剤 (99.0%) 50kg/10a 定植前・被覆内密閉 3日間土壌くん蒸	日本植物防疫協会 研究所 (牛久) (クインシー)	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
				1	104	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
			日本植物防疫協会 研究所 (宮崎) (アールセイブ春Ⅱ)	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
				1	91	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
									(財) 日本食品分析センター			(株) 化学分析コンサルタント		
			2	トマト (施設) (果実) 平成14年度	くん蒸剤 (99.0%) 50kg/10a 定植前・被覆内密閉 3日間土壌くん蒸	日本植物防疫協会 研究所 (牛久) (ハウス桃太郎)	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
1	64	<0.01					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
1	71	<0.01					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
1	78	<0.01					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
日本植物防疫協会 研究所 (宮崎) (ハウス桃太郎)	0	—				<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
	1	66				<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
						(財) 日本食品分析センター			(株) 化学分析コンサルタント					
4	しょうが (露地) (根茎) 平成19年度	くん蒸剤 (99.0%) 20kg/10a 定植前・被覆内密閉 3日間土壌くん蒸	日本植物防疫協会 研究所 (牛久) (三州赤目)	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
				1	179	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
			高知県農業技術センター (大しょうが)	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
				1	195	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
						(財) 日本食品分析センター			(株) 化学分析コンサルタント					
5	葉しょうが (露地) (根茎) 平成19年度	くん蒸剤 (99.0%) 20kg/10a 定植前・被覆内密閉 3日間土壌くん蒸	日本植物防疫協会 研究所 (牛久) (三州赤目)	0	—	<0.01	<0.01	<0.01						
				1	121	<0.01	<0.01	<0.01						
			日本植物防疫協会 研究所 (宮崎) (三州赤目)	0	—	<0.01	<0.01	<0.01						
				1	134	<0.01	<0.01	<0.01						
						(財) 日本食品分析センター			(株) 化学分析コンサルタント					
6	みょうが (露地) (花穂) 平成19年度	くん蒸剤 (99.0%) 20kg/10a 定植前・被覆内密閉 3日間土壌くん蒸	日本植物防疫協会 研究所 (高知) (秋みょうが)	0	—	<0.01	<0.01	<0.01						
				1	237	<0.01	<0.01	<0.01						
			高知県農業技術センター (秋みょうが)	0	—	<0.01	<0.01	<0.01						
				1	188	<0.01	<0.01	<0.01						
						(財) 日本食品分析センター			(株) 化学分析コンサルタント					
3	くり (施設) (果実) 平成14年度	くん蒸剤 (99.0%) 50g/m ³ 容器内密閉 4時間くん蒸	山口県農業試験場 (岸根)	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
				1	0*	0.10	0.09	0.10	0.13	0.11	0.12			
				1	1	0.04	0.04	0.04	0.02	0.02	0.02			
				1	3	0.03	0.03	0.04	0.02	0.02	0.02			
	岐阜県植物防疫協会 (筑波)		1	7	0.02	0.01	0.02	<0.01	<0.01	<0.01				
			0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01				
			1	0*	0.13	0.11	0.12	0.07	0.07	0.07				
			1	1	0.04	0.04	0.04	0.02	0.02	0.02				
1	3	0.05	0.05	0.05	0.03	0.03	0.03							
								1	7	0.04	0.03	0.04	0.02	0.02

*4 時間くん蒸後ガス抜きを 30 分行ったのち採取

<参考> の残留分析結果 (作物)

目録番号	作物名 (栽培形態) (分析部位) 試験年度	剤型 (有効成分量) 使用濃度又は使用量 使用方法	試料調製場所	使用回数	経過日数	分析結果 (ppm)								
						公的分析機関			社内分析機関					
						分析値	分析値	平均値	分析値	分析値	平均値			
						(財) 日本食品分析センター			(株) 化学分析コンサルタント					
1	メロン (施設) (果実) 平成14年度	くん蒸剤 (99.0%) 50kg/10a 定植前・被覆内密閉 3日間土壌くん蒸	日本植物防疫協会 研究所 (牛久) (クインシー)	0	—									
				1	104									
		くん蒸剤 (99.0%) 30kg/10a 定植前・被覆内密閉 3日間土壌くん蒸	日本植物防疫協会 研究所 (宮崎) (アールセイブ春Ⅱ)	0	—									
				1	91									
						(財) 日本食品分析センター			(株) 化学分析コンサルタント					
2	トマト (施設) (果実) 平成14年度	くん蒸剤 (99.0%) 50kg/10a 定植前・被覆内密閉 3日間土壌くん蒸	日本植物防疫協会 研究所 (牛久) (ハウス桃太郎)	0	—									
				1	64									
				1	71									
						日本植物防疫協会 研究所 (宮崎) (ハウス桃太郎)	0	—						
							1	66						
							1	73						
1	80													
						(財) 日本食品分析センター			(株) 化学分析コンサルタント					
4	しょうが (露地) (根茎) 平成19年度	くん蒸剤 (99.0%) 20kg/10a 定植前・被覆内密閉 3日間土壌くん蒸	日本植物防疫協会 研究所 (牛久) (三州赤目)	0	—									
				1	179									
			高知県農業技術センター (大しょうが)	0	—									
				1	195									
						(財) 日本食品分析センター								
5	薬しょうが (露地) (根茎) 平成19年度	くん蒸剤 (99.0%) 20kg/10a 定植前・被覆内密閉 3日間土壌くん蒸	日本植物防疫協会 研究所 (牛久) (三州赤目)	0	—									
				1	121									
			日本植物防疫協会 研究所 (宮崎) (三州赤目)	0	—									
				1	134									
						(財) 日本食品分析センター								
6	みょうが (露地) (花穂) 平成19年度	くん蒸剤 (99.0%) 20kg/10a 定植前・被覆内密閉 3日間土壌くん蒸	日本植物防疫協会 研究所 (高知) (秋みょうが)	0	—									
				1	237									
			高知県農業技術センター (秋みょうが)	0	—									
				1	188									
						(財) 日本食品分析センター			(株) 化学分析コンサルタント					
3	くり (施設) (果実) 平成14年度	くん蒸剤 (99.0%) 50g/m ³ 容器内密閉 4時間くん蒸	山口県農業試験場 (岸根)	0	—									
				1	0*									
				1	1									
				1	3									
			くり (施設) (果実) 平成17年度		岐阜県植物防疫協会 (筑波)	0	—							
						1	0*							
						1	1							
1	3													
1	7													

*4時間くん蒸後ガス抜きを30分行ったのち採取

2. 土壌残留性試験

1) 分析法の原理と操作概要

土壌試料に水及びヘキサンを加え、約 20 分間加熱する。留液は冷却したヘキサンで捕集し、定容してヨウ化メチルをガスクロマトグラフィー (ECD) で定量する。

2) 分析対象化合物

化学名：ヨウ化メチル

分子式：CH₃I

分子量：141.95

3) 残留試験結果

① 容器内試験

推定半減期：火山灰土壌（軽埴土） 約 0.4 日

風積土壌（砂土） 約 0.5 日

分析機関：（財）日本食品分析センター

No.	試料調製及び採取場所	被験物質の処理方法		経過 日数	測定値 (mg/kg)	
		濃 度	回数		ヨウ化メチル	
					最高値	平均値
1	日本植物防疫協会研究所 (牛久市結束町) (火山灰土壌、軽埴土) 畑地 平成 14 年度	99.5%標準品 500mg/kg 25°C	0	—	<0.01	<0.01
			1	0	380	372
			1	1	67.7	66.2
			1	2	57.7	56.6
			1	3	6.07	5.92
			1	7	0.07	0.07
			1	14	0.02	0.02
			1	21	<0.01	<0.01
	日本植物防疫協会研究所 (宮崎試験場) (風積土壌、砂土) 畑地 平成 14 年度	99.5%標準品 500mg/kg 25°C	0	—	<0.01	<0.01
			1	0	377	370
			1	1	83.0	82.9
			1	2	39.8	39.2
			1	3	7.53	7.16
			1	7	0.02	0.02
1	14	0.02	0.02			
1	21	<0.01	<0.01			

② ほ場試験

推定半減期：ヨウ化メチル 火山灰土壌（軽埴土） 約 3.4 日

風積土壌（砂土） 約 3.4 日

分析機関：（財）日本食品分析センター

No.	試料調製及び採取場所	被験物質の処理方法		経過日数	測定値 (mg/kg)	
		濃 度	回数		ヨウ化メチル	
					最高値	平均値
2	日本植物防疫協会 研究所 (牛久市結束町) (火山灰土壌 軽埴土) 畑地 平成 14 年度	99.0%液剤 50kg/10a 被覆内密閉 投薬 3 日間 くん蒸	0	—	<0.01	<0.01
			1	3	1.93	1.86
			1	4	0.26	0.26
			1	5	0.19	0.18
			1	10	0.03	0.02
			1	11	0.02	0.02
			1	13	0.03	0.02
	日本植物防疫協会 研究所 (宮崎試験場) (風積土壌、砂土) 畑地 平成 14 年度	99.0%液剤 50kg/10a 被覆内密閉 投薬 3 日間 くん蒸	0	—	<0.01	<0.01
			1	3	0.27	0.26
			1	4	0.05	0.04
			1	5	0.06	0.06
			1	10	0.03	0.03
			1	11	0.03	0.03
			1	13	0.02	0.02
			1	30	0.01	0.01
1	60	0.01	0.01			
1	90	<0.01	<0.01			
1	121	<0.01	<0.01			
1	152	<0.01	<0.01			

VI. 有用動植物等に及ぼす影響

1. 水産動植物に対する影響

No.	試験の種類 ・被験物質	供試生物	1群当りの 供試数	試験 方法	試験 水温 (°C)	LC ₅₀ 又は EC ₅₀ 値 (mg/L) [() 内は有効成分換算値]				試験機関 (報告年)	備考・ 頁
						24h	48h	72h	96h		
F-1 GLP	魚類急性 毒性試験 原体() (%)	コイ	7	半止 水式	22.8~ 23.0	>3.00 ()	2.07 ()	1.48 ()	1.18 ()	化学物質評 価研究機構 (2002年)	27
F-2 GLP	魚類急性 毒性試験 原体() (%)	ニジマス	14	半止 水式	11.6~ 12.7	>5.1*	4.0*	2.1*	1.4*	Wildlife International, Ltd. (2002年)	28
F-3 GLP	ジノコ類 急性遊泳 阻害試験 原体() (%)	オオ ミジンコ	20	半止 水式	20.0~ 20.3	>2.3*	0.57*	—	—	Wildlife International, Ltd. (2001年)	29
F-4 GLP	ジノコ類 繁殖試験 原体() (%)	オオ ミジンコ	20	半止 水式	19.9~ 20.5	21日間 EC ₅₀ ; 0.230 () NOEC ; 0.160 () LOEC ; 0.320 ()				化学物質評 価研究機構 (2002年)	30
F-5 GLP	藻類生長 阻害試験 原体() (%)	緑藻 <i>Selenastrum capricornutum</i>	初期 濃度 10 ⁴ cells/mL	振とう 培養法	23.6~ 23.7	EbC ₅₀ (0~72h) ; 1.69* ErC ₅₀ (24~48h) ; 2.01* (24~72h) ; 2.55*					32

*実測値に基づく LC₅₀ 又は EC₅₀ 値

水産動植物への影響に関する試験

(魚類急性毒性)

1) 魚類急性毒性試験

コイを用いた急性毒性試験

(資料 F-1)

試験機関：(財)化学物質評価研究機構
[GLP 対応]

報告書作成年：2002 年

被験物質：ヨウ化メチル原体 (純度 %)

供試生物：コイ (*Cyprinus carpio*)

1 群各 7 匹、体長：4.5~4.9cm (平均 4.7cm)、体重：0.93~1.27g (平均 1.1g)

方 法：十分にエアレーションした脱塩素水道水 (試験用水) に必要量の被験物質を添加、攪拌し試験原液を調製した後、試験用水を混合させて各濃度区の試験液を調製した。試験は 1 日 1 回試験液の全量を交換する半止水式で行い、照明は 16 時間明期とした。

試験水温：22.8~23.0℃

結 果：

試験濃度 (mg/L) *	0.781、1.09、1.53、2.14、3.00	
LC ₅₀ (mg/L) [95%信頼限界]	24h	>3.00 ()
	48h	2.07 () [1.53~3.00]
	72h	1.48 () [1.09~2.14]
	96h	1.18 () [0.781~1.53]
NOEC (mg/L)	0.781 ()	
死亡例の認められなかった 最高濃度 (mg/L)	0.781 ()	

*各値は設定値に基づく値
(カッコ) 内は有効成分換算値

症状としては、表層集中、平衡喪失、嗜眠状態及び活動度の低下がみられた。試験液中の被験物質濃度の測定結果は、試験設定濃度の 94.0~118%であった。

(魚類急性毒性)

ニジマスを用いた急性毒性試験

(資料 F-2)

試験機関: Wildlife International, Ltd. (米国)

[GLP 対応]

報告書作成年: 2002 年

被験物質: ヨウ化メチル原体 (純度 %)

供試生物: ニジマス (*Oncorhynchus mykiss*)

1 群各 14 匹、体長: 2.9~3.8cm (平均 3.3cm)、体重: 0.14~0.36g (平均 0.24g)

方 法:

暴露条件; 1 日 1 回試験液の全量を交換する半止水式で行い、96 時間暴露とした。

環境条件; 暴露期間中は餌を与えなかった。照明は 16 時間明期とした。

試験液の調製方法;

井戸から採取した水 (試験用水) に必要量の被験物質を添加、攪拌し試験原液を調製した後、試験用水を加え定容して各濃度区の試験液を調製した。

試験水温: 11.6~12.7°C

結 果:

試験濃度 (mg/L) *	0.62、0.97、1.5、2.3、3.4、5.1	
LC ₅₀ (mg/L) * [95%信頼限界]	24h	>5.1
	48h	4.0 [3.4~5.1]
	72h	2.1 [1.5~3.4]
	96h	1.4 [1.2~1.6]
NOEC (mg/L) *	0.62	
死亡例の認められなかった 最高濃度 (mg/L) *	0.62	

*各値は実測値に基づく値

症状としては、嗜眠状態及び水槽の底での横たわりが観察された。
試験液中の被験物質濃度の測定結果は、試験設定濃度の 72~88%であった。

(ミジンコ急性遊泳阻害)

2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 F-3)

試験機関: Wildlife International, Ltd. (米国)

[GLP 対応]

報告書作成年: 2001 年

被験物質: ヨウ化メチル原体 (純度 %)

供試生物: オオミジンコ (*Daphnia magna*)
1 群各 20 頭 (生後 24 時間以内の個体)

方 法:

暴露条件; 1 日 1 回試験液の全量を交換する半止水式で行い、48 時間暴露した。

環境条件; 暴露期間中は餌を与えなかった。照明は 16 時間明期とした。

試験液の調製方法;

井戸から採取した水 (試験用水) に必要量の被験物質を添加、攪拌し試験原液を調製した後、試験用水を加え定容して各濃度区の試験液を調製した。

試験水温: 20.0~20.3°C

結 果:

試験濃度 (mg/L) *	0.022、0.073、0.26、0.78、2.3	
EC ₅₀ (mg/L) [95%信頼限界]	24h	>2.3
	48h	0.57 [0.43~0.79]
NOEC (mg/L)	0.073	

*各値は設定値に基づく値

試験液中の被験物質濃度の測定結果は、試験設定濃度の 70~98%であった。

(ミジンコ繁殖試験)

3) ミジンコ類繁殖試験

(資料 F-4)

試験機関：(財) 化学物質評価研究機構

[GLP 対応]

報告書作成年：2002 年

被験物質： ヨウ化メチル原体 (純度 %))

供試生物： オオミジンコ (*Daphnia magna* CloneA)
1 群各 20 頭 (生後 24 時間以内の個体)

方 法：

暴露条件；1 日 1 回試験液の全量を交換する半止水式で行い、21 日間暴露した。

環境条件；給餌はクロレラ (*Chlorella vulgaris*) を 1 日 1 回給餌した。照明は 16 時間明期とした。

試験液の調製方法；

十分にエアレーションした脱塩素水道水 (試験用水) に必要量の被験物質を添加、攪拌し試験原液を調製した後、試験用水を混合させて各濃度区の試験液を調製した。

試験水温： 19.9~20.5℃

結 果：

試験濃度 (mg/L) *		0	0.02	0.04	0.08	0.16	0.32
動物数		20	20	20	20	20	20
親	一般状態	体色明化 成長阻害 クロレラ附着 遊泳阻害	体色明化 成長阻害 クロレラ附着 遊泳阻害	体色明化 成長阻害 クロレラ附着 遊泳阻害	体色明化 クロレラ附着	変化なし	体色明化 抱卵白色化 嗜眠状態 クロレラ附着 遊泳阻害
	死亡数	4	6	3	2	1**	4
	死亡率 (%)	20	30	15	10	5	20
	1 頭当たり平均 累積産仔数	104	100	112	130	136	0.1
	最初の産仔までの 日数	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	11.3
	墮胎卵の有無	無	無	無	無	有	有
	休眠卵数	0	1	0	0	0	0
仔	生存数	1952	1838	2154	2520	2591	2591
	死亡数	2	6	1	2	157	157
EC ₅₀ (mg/L)		14 日					
[95%信頼限界]		21 日					
LOEC (mg/L)		0.205 [0.185~0.231]					
NOEC (mg/L)		0.230					
LOEC (mg/L)		0.320					
NOEC (mg/L)		0.160					

*各値は設定値に基づく値

**取扱上の失宜による死亡。

(ミジンコ繁殖試験)

試験液中の被験物質濃度の測定結果は、調製時では設定値に対して 95.0～111%、換水前では 45.7～105%であった。換水前における 2 測定値以外は設定濃度の±20%以内であったことから、試験結果の算出には設定濃度を用いた。

(藻類生長阻害)

4) 藻類生長阻害試験

(資料 F-4)

試験機関：(財)化学物質評価研究機構
[GLP 対応]

報告書作成年：2002 年

被験物質： ヨウ化メチル原体 (純度 %)

供試生物： 緑藻 (*Selenastrum capricornutum* ATCC22662)
初期濃度 10^4 cells/mL

方 法：

暴露条件；旋回振とう培養 (約 100 回/分) とし、72 時間暴露した。

環境条件；OECD 培地を用い、連続照明した。

試験液の調製方法；

必要量の被験物質を分取し、培地に溶解して試験原液を調製した後、この試験原液を必要量分取し、各試験容器に入れた培地と混合した。

培養温度： 23.6～23.7℃

結 果：

試験濃度* (mg/L)	0.439、0.846、1.63、3.43、6.37
EbC50 (mg/L) [95%信頼限界]	(0h～72h) 1.69 [1.16～2.46]
ErC50 (mg/L)	(24h～48h) 2.01 (24h～72h) 2.55
NOEC (mg/L)	NOEbC 0.846 NOErC 1.63

*各値は測定値に基づく値

試験液中の被験物質濃度の測定結果は、暴露開始時では設定値に対して 39.8～43.9%、終了時では 37.1～39.4%であったことから、試験結果は暴露開始時の測定濃度に基づいて算出した。

2. 水産動植物以外の有用生物に対する影響

1) 鳥類

No.	試験の種類 ・被験物質	供試生物	1群当 りの供 試数	投与 方法	投与量	LD ₅₀ 又は LC ₅₀ 値 無死亡量	観察された 影響等	試験機関 (報告年)
B-1 GLP	急性経口 毒性試験 原体(%)	コリン ウズラ	雌雄各 5羽	強制 経口 投与	0,5,10, 20,40, 80,160 mg/kg	LD ₅₀ ; 57mg/kg 無死亡量 ; 40mg/kg	羽毛の逆立 ち、嗜眠等	Wildlife International, Ltd. (2001年)
B-2 GLP	急性吸入 毒性試験 原体(%)	コリン ウズラ	雌雄各 5羽	吸入 投与	344,377, 392,415, 509ppm	LC ₅₀ ; 395ppm 無死亡量 ; 344ppm	運動失調、呼 吸困難等	Wildlife International, Ltd. (2002年)

Ⅶ. 使用時安全上の注意、解毒方法等

1. 使用時安全上の注意事項

1) 農薬の種類：ヨウ化メチルくん蒸剤

農薬の名称：検疫専用ヨウ化メチル

- (1) 医薬用外劇物。取扱いには十分注意すること。
本剤使用中に身体に異常を感じた場合は、通風の良好な場所で安静にして、直ちに医師の手当を受けること。
必要に応じて人工呼吸または酸素吸入を行うこと。
- (2) 本剤による中毒に対しては、動物実験でグルタチオンの腹腔内投与が有効であると報告がある。
- (3) 本剤は眼に対して強い刺激性があるので眼に入らないよう注意すること。
眼に入った場合には直ちに十分に水洗し、眼科医の手当を受けること。
- (4) 本剤は皮膚に対して刺激性があるので、皮膚に付着しないよう注意すること。
付着した場合には直ちに石けんでよく洗い落とすこと。
- (5) 本剤の投薬及び開放作業の際は隔離式吸収缶（ヨウ化メチル用）付き全面面体防毒マスク、不浸透性手袋、長ズボン・長袖の作業衣などを着用すること。作業後は直ちに手足、顔などを石けんでよく洗い、洗眼・うがいをするとともに衣服を交換すること。
- (6) 作業時に着用していた衣服等は他のものとは分けて洗濯すること。
- (7) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。
- (8) くん蒸中及び開放中は付近の見やすい場所に「ガスくん蒸中につき立ち入り禁止」の危険表示をするとともに、くん蒸中は監視を厳重に行なうこと。
- (9) くん蒸庫等設備はガス漏れがないように予め目張りを確実にすること。
- (10) くん蒸後はくん蒸庫等内のガス抜きをして、完全に換気してから立入ること。
- (11) 開放に当たっては人畜等に被害を及ぼさないよう周囲の状況に十分注意すること。

2) 農薬の種類：ヨウ化メチルくん蒸剤

農薬の名称：マイヒューム

- (1) 医薬用外劇物。取扱いには十分注意すること。
発生ガスは有毒であるので、吸い込まないように注意すること。
本剤を使用中に身体に異常を感じた場合は、通風の良好な場所で安静にして、直ちに医師の手当を受けること。
必要に応じて人工呼吸または酸素吸入を行うこと。
- (2) 本剤による中毒に対しては動物実験でグルタチオンの投与が有効であると報告がある。
- (3) 本剤は眼に対して強い刺激性があり、また眼に入ると凍傷を起こすことがあるので眼に入らないよう注意すること。
眼に入った場合には直ちに十分に水洗し、眼科医の手当を受けること。
- (4) 本剤は皮膚に対して刺激性があり、また皮膚に付着すると凍傷を起こすことがあるので、皮膚に付着しないよう注意すること。付着した場合には直ちに石けんでよく洗い落とすこと。
- (5) 本剤の投薬及び開放作業の際は隔離式吸収缶（ヨウ化メチル用）付き全面面体防毒マスク、不浸透性手袋、長ズボン・長袖の作業衣などを着用すること。作業後は直ちに手足、顔などを石けんでよく洗い、洗眼・うがいをするとともに衣服を交換すること。

- (6) 作業に際してはガスに暴露しないよう風向き等も十分に注意すること。
- (7) 作業時に着用していた衣服等は他のものとは分けて洗濯すること。
- (8) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。
- (9) くん蒸中及び開放中は付近の見やすい場所に「ガスくん蒸中につき立ち入り禁止」の危険表示をするとともに、くん蒸中は監視を厳重に行なうこと。
- (10) くん蒸庫等設備はガス漏れがないように予め目張りを確実にすること。
- (11) くん蒸後はくん蒸庫等内のガス抜きをして、完全に換気してから立入ること。
くん蒸後、天幕の開放時には気象条件を考慮のうえ、裾開けの開口部の大きさを調整して排気すること。
- (12) 開放に当たっては人畜等に被害を及ぼさないよう周囲の状況に十分注意すること。
- (13) 本剤の使用に当たっては、高圧ガス保安法及び労働安全衛生法などの関係法令に従って取り扱うこと。

3) 農薬の種類：ヨウ化メチルくん蒸剤
農薬の名称：ヨーカヒューム

- (1) 医薬用外劇物。取扱いには十分注意すること。
本剤使用中に身体に異常を感じた場合は、通風の良好な場所で安静にして、直ちに医師の手当を受けること。
必要に応じて人工呼吸または酸素吸入を行うこと。
- (2) 本剤による中毒に対しては、動物実験でグルタチオンの腹腔内投与で有効であるとする報告がある。
- (3) 本剤は眼に対して強い刺激性があるので眼に入らないよう注意すること。
眼に入った場合には直ちに十分に水洗し、眼科医の手当を受けること。
- (4) 本剤は皮膚に対して刺激性があるので、皮膚に付着しないよう注意すること。
付着した場合には直ちに石けんでよく洗い落とすこと。
- (5) 本剤を露地、施設で使用する場合で、投薬、被覆フィルムの除去及び耕起によるガス抜きを行う際は、保護眼鏡、防護マスク（土壌くん蒸用：ヨウ化メチル専用吸収缶付き直結式小型防毒マスク）、不浸透性手袋、長ズボン・長袖の作業衣などを着用すること。
- (6) 作業後は直ちに手足、顔などを石けんでよく洗い、洗眼・うがいをするとともに衣服を交換すること。
- (7) 作業時に着用していた衣服等は他のものとは分けて洗濯すること。
- (8) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。
- (9) くん蒸中及び開放中は付近の見やすい場所に「くん蒸中につき立ち入り禁止」の危険表示をするとともに、処理前にはくん蒸場所周辺に作業関係者以外の者がいないことを確認し、ガス抜き終了まで十分警戒すること。
- (10) 被覆に当たっては被覆材の周辺からガスが漏れないよう覆土を十分に行うこと。
- (11) くん蒸後は施設等内を完全に換気してから立入ること。
- (12) 本剤の開放に当たっては人畜等に被害を及ぼさないよう周囲の状況に十分注意すること。

4) 農薬の種類：ヨウ化メチルくん蒸剤
農薬の名称：くり専用ヨーカヒューム

- (1) 医薬用外劇物。取扱いには十分注意すること。
本剤使用中に身体に異常を感じた場合は、通風の良好な場所で安静にして、

直ちに医師の手当を受けること。

必要に応じて人工呼吸または酸素吸入を行うこと。

- (2) 本剤による中毒に対しては、動物実験でグルタチオンの腹腔内投与で有効であるとする報告がある。
- (3) 本剤は眼に対して強い刺激性があるので眼に入らないよう注意すること。眼に入った場合には直ちに十分に水洗し、眼科医の手当を受けること。
- (4) 本剤は皮膚に対して刺激性があるので、皮膚に付着しないよう注意すること。付着した場合には直ちに石けんでよく洗い落とすこと。
- (5) 本剤を倉庫、天幕で使用する場で、投薬及び開放作業を行う際は、隔離式吸収缶（ヨウ化メチル用）付き全面面体防毒マスク、不浸透性手袋、長ズボン・長袖の作業衣などを着用すること。
- (6) 作業後は直ちに手足、顔などを石けんでよく洗い、洗眼・うがいをするとともに衣服を交換すること。
- (7) 作業時に着用していた衣服等は他のものとは分けて洗濯すること。
- (8) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。
- (9) くん蒸中及び開放中は付近の見やすい場所に「くん蒸中につき立ち入り禁止」の危険表示をするとともに、処理前にはくん蒸場所周辺に作業関係者以外の者がいないことを確認し、ガス抜き終了まで十分警戒すること。
- (10) ガス漏れがないようにくん蒸庫等設備は予め確実に目張りをすること。
- (11) くん蒸後はくん蒸庫等内のガス抜きをして、完全に換気してから立入ること。
- (12) 本剤の開放に当たっては人畜等に被害を及ぼさないよう周囲の状況に十分注意すること。

2. 解毒法及び治療法

本剤による中毒に対しては、動物実験でグルタチオンの腹腔内投与が有効であるとする報告がある。治療は医師の指示に従うこと。

3. 製造時、使用時等における事故例

該当無し

Ⅷ. 毒性

<毒性試験一覧表>

1. 原体を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量(mg/kg)	LD ₅₀ (LC ₅₀) 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁	
A-1 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂5 ♀5	経口	♂50、75、85、 100、250、 ♀50、100、150、 250、350	♂79.8 ♀132	SLI (2001年)	43	
A-2 (GLP)	急性毒性 14日間観察	マウス	♂5 ♀5	経口	100、175、 200、225、250	♂155 ♀214		44	
A-3 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ウサギ	♂5 ♀5	経皮	500、2000	♂>2000 ♀>2000		45	
A-4 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂5 ♀5	吸入	581、710、 797、1189 (ppm)	♂♀691 (ppm) ♂♀1187	WIL (2001年)	46	
A-5 (GLP)								48	
I-1 (GLP)	皮膚刺激性 28日間観察	ウサギ	♂4 ♀2	貼付	0.5 mL	中等度の 刺激性	SLI (2001年)	50	
I-2 (GLP)	眼刺激性 21日間観察	ウサギ	非洗眼群 ♂6 洗眼群 ♂2♀1	点眼	0.1 mL	重度の 刺激性		52	
S-1 (GLP)	皮膚感作性 Maximization法 30日間観察	モルモット	♂10 ♀10 対照及び 陽性対照 群 ♂5 ♀5	感作：第1回；5%皮内 注射、第2回(1週後)； 10%貼付 惹起：第1回(感作2 週後)；1%貼付、第2 回(惹起1週後)；0.5% 及び1%貼付、24及び 48時間に評価	感作性なし	54			
NA-1 (GLP)	急性神経 毒性 14日間観察	ラット	♂12 ♀12	吸入	0、27、93、401 (ppm)	♂♀25 (ppm) ♂♀45	WIL (2002年)	57	
NA-2	急性遅発性 神経毒性	急性毒性試験等他の試験成績から、当該農薬の有効成分がコリンエステラーゼ阻 害性を有しないと認められることから試験省略。							62
SA-1 (GLP)	90日間 反復毒性 28日間 回復期間	ラット	♂10 ♀10	経口	0、5、10、 25、50	♂5 ♀5	新日本 科学 (2003年)	63	
SA-2 (GLP)	90日間 反復毒性	マウス	♂10 ♀10	経口	0、133、400、 1200 (ppm)	♂♀<133 (ppm) ♂<23.6 ♀<26.8	WIL (2003年)	69	
SA-3 (GLP)	90日間 反復毒性	イヌ	♂4 ♀4	経口	0、1.5、6.0、15	♂1.5 ♀1.5	WIL (2002年)	73	
SD-1 (GLP)	21日間 反復毒性	ラット	♂10 ♀10	経皮	0、30、300、1000	♂30 ♀30		78	

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量(mg/kg)	LD ₅₀ (LC ₅₀) 値又は無毒性量(mg/kg)	試験機関(報告年)	記載頁
SI-1 (GLP)	90日間反復毒性	ラット	♂20 ♀20	吸入	0.5、20、70 (ppm)	♂♀20 (ppm) ♂♀33.4	WIL (2002年)	87
NR-1	反復経口神経毒性	90日間反復経口投与毒性試験等の結果から、神経毒性を有するおそれがないと認められることから試験省略。						91
NR-2	28日間反復遅発性神経毒性	急性遅発性神経毒性試験成績を提出する必要がないと認められることから試験省略。						92
C-1 (GLP)	1年間反復毒性	イヌ	♂4 ♀4	経口	0.1.5. 6.0. 12.0	♂1.5 ♀1.5	WIL (2004年)	93
C-2 (GLP)	発がん性	マウス	♂50 ♀50	経口	0.60.200.600 (ppm)	非腫瘍性(全身毒性) : ♂♀<60 (ppm) 腫瘍性 : ♂200 (ppm) ♀600 (ppm) 非腫瘍性(全身毒性) : ♂<8 ♀<10 腫瘍性 : ♂28 ♀100	WIL (2005年)	100
C-3 (GLP)	1年間反復毒性/発がん性併合	ラット	♂50 ♀50 衛生群 ♂10 ♀10 (高用量群 : ♂20 ♀20)	吸入	0.5.20.60 (ppm)	非腫瘍性(全身毒性) : ♂♀5 (ppm) 腫瘍性 : ♂20 (ppm) ♀60 (ppm) 非腫瘍性(全身毒性) : ♂♀8.4 腫瘍性 : ♂33.4 ♀100.3	111	
R-1 (GLP)	繁殖毒性2世代	ラット	♂30 ♀30	吸入	F0, F1世代 : 0.5.20.50 (ppm)	親動物 : 全身毒性 5 (ppm) 繁殖毒性 F0世代 ; 50 (ppm) F1世代 ; 20 (ppm) 児動物 : F1, F2世代 ; 5 (ppm) 親動物 : 全身毒性 8.4 繁殖毒性 F0世代 ; 83.6 F1世代 ; 33.4 児動物 : F1, F2世代 ; 8.4	WIL (2003年)	133
R-2 (GLP)	催奇形性20日間(妊娠6~19日暴露)	ラット	♀24	吸入	0.5.20.60 (ppm)	母動物 ; 20 (ppm) 胎児 ; 60 (ppm) 催奇形性なし 母動物 ; 33.4 胎児 ; 100.3	WIL (2002年)	142

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ (LC ₅₀) 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁		
R-3 (GLP)	催奇形性 29日間 (妊娠6~23日暴露)	ウサギ	♀24	吸入	0, 2, 10, 20 (ppm)	母動物; 10 (ppm) 胎児; 2 (ppm) 催奇形性なし 母動物; 5.2 胎児; 1.0	WIL (2002年)	144		
R-4 (GLP)	催奇形性 段階的暴露 29日間 (妊娠期間別暴露)	ウサギ	♀24	吸入	0, 20 (ppm)	妊娠 23~26 日は発生毒性を誘発する期間であることが予想された	WIL (2003年)	148		
MU-1 (GLP)	変異原性 (復帰変異)	サルモネラ菌: TA 98, 100, 1535, 1537 大腸菌: WP2 <i>uvrA</i>		<i>in vitro</i>	0, 15, 50, 150, 500, 1500, 5000 (μg/plate)	陰性		152		
MU-2 (GLP)	変異原性 (染色体異常)	チャイニーズハムスター CHO細胞		<i>in vitro</i>	S9mix (-) : 0, 50, 150, 250 S9mix (+) : 0, 25, 100, 200 (μg/mL)	構造的染色体異常の誘発: 陽性的染色体異常の誘発: 陰性	BioReliance (2001年)	154		
MU-3 (GLP)	変異原性 (遺伝子突然変異)	チャイニーズハムスター CHO細胞		<i>in vitro</i>	S9mix (-) : 0, 25, 50, 100, 125 S9mix (+) : 0, 25, 50, 100, 150, 175, 200 (μg/plate)	陰性	BioReliance (2001年)	156		
MU-4 (GLP)	変異原性 (小核試験)	マウス	♂5 ♀5	経口	0, 25, 50, 100	陰性		158		
PH-1 (GLP)	生体機能への影響に関する試験	中枢神経系	一般症状	マウス	♂5	経口	0, 12.5, 25, 50, 100, 200	50	新日本科学 (2003年)	160
		消化器系	腸管輸送能	マウス	♂10	経口	0, 12.5, 25, 50, 100	12.5		160
		呼吸器系	循環器系	イヌ (麻醉)	♂3	十二指腸内	0, 15, 30, 60	15		161
		腎機能		ラット	♂8	経口	0, 12.5, 25, 50, 100	>60		161
		PH-2 (GLP)	解毒剤の検討①	マウス	♂10	経口	ヨウ化メチル 150, 220 投与後 グルタチオン 2000	グルタチオンは解毒作用を示すことが示唆された。		
PH-3 (GLP)	解毒剤の検討②	マウス	♂10	腹腔	ヨウ化メチル 250, 300 投与後 グルタチオン 1000 を 3 回投与	グルタチオンは解毒作用を有することが明らかとなった。	新日本科学 (2005年)	166		

資料 No.	試験の種類	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量	結果	試験機関(報告年)	記載頁
O-1 (GLP)	マウス発がん性試験で報告された子宮及び頸部の増殖病変に関するピアレビュー	—	—	—	—	検体投与に関連する増殖性病変はなかった。	EPL (2005年)	168
O-2 (GLP)	胎児毒性に関するベースライン/吸入暴露併合試験							170
O-3 (GLP)	胎児毒性に関する作用機序試験	ウサギ	♀40	検体：吸入 比較物質：静注	検体：20ppm 比較物質：81.2 μ M	高濃度のヨウ化物は、胎児の視床下部-下垂体-甲状腺軸の変動による死亡を惹起することが示唆された。	WIL (2005年)	175
O-4	脱ヨウ化酵素活性に対する影響							183

資料 No.	試験の種類	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	結果	試験機関 (報告年)	記載頁
O-5 (GLP)	2日間吸入暴露における毒性発現メカニズム試験	ラット	臨床病理、ホルモン測定等♂10、GSH測定等♂3	吸入	0、25、100ppm	25ppm 以上の暴露により総コレステロールの上昇、トリグリセリドの低下、T4、T3 の低下、TSH の増加、S-メチルシステイン Hb 付加体の増加、GSH の低下、血清ヨウ化物増加が認められた。	Du Pont Exygen UMass (2004年)	188
O-6 (GLP)	肺機能影響試験	ウサギ	♀4	吸入	0、20ppm	呼吸の刺激性反応は引き起こさないことが示唆された。暴露群で S-メチルシステイン Hb 付加体濃度の軽度増加、血清ヨウ化物濃度の増加がみられた。	Exygen Du Pont (2004年)	194
O-7	変異原性レビュー	—	—	—	—	遺伝子毒性はラット及びマウスの甲状腺腫瘍の作用機作ではないと判断される。	TSG ALSNA (2005年)	196

2. 製剤を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量(mg/kg)	LD ₅₀ (LC ₅₀) 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
FA-1 (GLP)	急性経口毒性 14日間観察	原体の毒性試験成績で製剤の毒性試験成績を代替						203
FA-2 (GLP)	急性経皮毒性 14日間観察	原体の毒性試験成績で製剤の毒性試験成績を代替						204
FA-3 (GLP)	急性吸入毒性 14日間観察	原体の毒性試験成績で製剤の毒性試験成績を代替						205
FI-1 (GLP)	皮膚刺激性 28日間観察	原体の毒性試験成績で製剤の毒性試験成績を代替						206
FI-2 (GLP)	眼刺激性 21日間観察	原体の毒性試験成績で製剤の毒性試験成績を代替						207
FS-1 (GLP)	皮膚感受性 Buchler 法 30日間観察	モルモット	♀20 陰性対照群 ♀10	感作:0.2mL (0.4%溶液) 惹起:0.2mL (0.1%溶液)		感作性なし	安評センター (2010)	208

3. 参考

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
U-1	土壌燻蒸 作業者の 暴露調査①	作業者	♂6	—	—	—	日植防 十文字学園 (2003年)	210
U-2	土壌燻蒸 作業者の 暴露調査②	作業者	♂4	—	—	—		215

SLI : Springborn Laboratories, Inc. (米国)

WIL : WIL Research Laboratories, Inc. (米国)

EPL : Experimental Pathology Laboratories, Inc (米国)

Du Pont : E.I. du Pont de Nemours and Company, HaskellSM Laboratory for Health and Environmental Sciences (米国)

Exygen : Exygen Research (米国)

UMass : University of Massachusetts Medical School (米国)

TSG : Technology Services Group (米国)

ALSNA : Arysta LifeScience North America Corporation (米国)

EPA OPP HED : U.S.Environmental Protection Agency Office of Pesticide Programs Health Effects Division (米国)

新日本科学 : 株式会社新日本科学

日植防 : 社団法人日本植物防疫協会研究所

十文字学園 : 十文字学園女子大学人間生活学部

安評センター : (財) 食品農医薬品安全性評価センター

(急性経口)

1. 原体

1) 急性毒性試験

① 急性経口毒性

ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 A-1)

試験機関：Springborn Laboratories, Inc. (米国)

[GLP 対応]

報告書作成年：2001 年

検体の純度： %

供試動物： SD 系ラット、雄 10～13 週齢、雌 10～12 週齢、
体重：雄 283～399g、雌 208～270g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間： 14 日間

投与方法： 50 及び 75mg/kg 投与群では検体をトウモロコシ油に溶解して 10%溶液を調製し、また、85～350mg/kg 投与群では被験物質をそのままの形で経口投与した。動物は投与前に 1 夜絶食させた。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察した。体重は絶食前、試験直前、試験 7 日及び 14 日後に測定した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について臓器、組織の肉眼的病理検査を行った。

結 果：

投 与 方 法	経 口
投与量 (mg/kg)	雄：50、75、85、100、250 雌：50、100、150、250、350
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄：79.84 (77.23～82.55) 雌：131.98 (95.35～182.70)
死亡開始時間及び終了時間	投与後 24 時間以内から開始 投与後 2 日に終了
症状発現時間及び消失時間	投与後 24 時間以内から発現 投与後 9 日に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄：75 雌：50

顕著な中毒症状としては、雌雄に関係なく異常呼吸、虚脱、振戦、軟便、排便減少、皮膚蒼白、糞便による汚染、活動低下、不安定歩行、眼瞼一部閉鎖及び顔面に暗色物質付着が観察された。試験期間中、全生存動物に体重増加あるいは維持がみられた。

剖検所見では、死亡動物に消化管の異常内容物、胃の小巣及び/または肥厚、斑状及び/または暗赤色の肺葉、胸腺に小巣及び/または黒色から紫色の肝葉が認められたが、試験終了時まで生存し、剖検したラットには何ら特記すべき変化はみられなかった。

(急性経口)

② 急性経口毒性
マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 A-2)

試験機関：Springborn Laboratories, Inc. (米国)

[GLP 対応]

報告書作成年：2001 年

検体の純度： %

供試動物： CD-1 系マウス、雄 9～11 週齢、雌 9～12 週齢、
体重：雄 28～38g、雌 24～31g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間： 14 日間

投与方法： 検体をトウモロコシ油に溶解し、10%溶液を調製して経口投与した。動物は投与前に約 4～5 時間絶食させた。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察した。体重は絶食前、試験 7 及び 14 日後に測定した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について臓器、組織の肉眼的病理検査を行った。

結 果：

投 与 方 法	経 口
投与量 (mg/kg)	100、175、200、225、250
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄：155.0 (130.1～184.7) 雌：214.1 (200.0～229.1)
死亡開始時間及び終了時間	投与後 24 時間以内から開始 投与後 3 日に終了
症状発現時間及び消失時間	投与後 24 時間以内から発現 投与後 11 日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄：100 雌：100
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄：100 雌：175

中毒症状としては、雌雄に関係なく軟便、尿・糞便による汚染、排便減少及び無排便、飼料摂取量減少、散瞳、眼瞼一部閉鎖、立毛、被毛粗剛、虚脱、体温低下、活動低下、異常呼吸、流涎、全身の皮膚蒼白、円背及び不安定歩行が観察された。試験期間中、各投与群の 1～2 例において体重減少が認められた。

剖検所見では、死亡動物に消化管の異常内容物、腎の腎盂拡張、腺胃粘膜紅斑及び胸腔内の赤色貯留液が観察され、試験終了時まで生存し、剖検したマウスには腹膜と胃の漿膜の癒着に関連した胃の肥厚が認められた。

(急性経皮)

③ 急性経皮毒性
ウサギにおける急性経皮毒性試験

(資料 A-3)

試験機関：Springborn Laboratories, Inc. (米国)

[GLP 対応]

報告書作成年：2001 年

検体の純度： %

供試動物： ニュージーランドホワイトウサギ、雄 14～16 週齢、雌 11～18 週齢、
体重：雄 3.0～3.3kg、雌 2.4～3.7kg、1 群雌雄各 5 匹

観察期間： 14 日間

投与方法： 検体をそのまま、背部皮膚に 24 時間塗布した。塗布部はガーゼで覆い、摂取を避けるためにプラスチック製のラップでカバーした。

試験項目： 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。体重は投与前、投与後 7 及び 14 日に測定した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

試験結果：

投 与 方 法	経 皮
投与量 (mg/kg)	500、2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄：>2000 雌：>2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例は認められなかった
症状発現時間及び消失時間	投与後 24 時間以内から発現 投与後 14 日まで継続
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄：2000 雌：2000

中毒症状としては、雌雄に関係なく排便減少、軟便、小型糞便、飼料摂取量減少、異常呼吸及び顔面周囲に暗色物質付着が観察された。軽度の体重減少が投与後 0～7 日の期間において、500mg/kg 投与群の雄 2 例と 2000mg/kg 投与群の雌雄各 2 例の動物に認められた。また、検体暴露部位に強い皮膚刺激性がみられ、2000mg/kg 投与群皮膚では出血が観察された。剖検所見としては、2000mg/kg 投与群の暴露部位に皮膚の肥厚が認められた。

(急性吸入)

④ 急性吸入毒性
ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 A-4)

試験機関: WIL Research Laboratories, Inc. (米国)

[GLP 対応]

報告書作成年: 2001 年

検体の純度: %

供試動物: Crl:CD® (SD) IGS BR 系ラット、雌雄 7~10 週齢
体重: 雄 223~292g、雌 222~244g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間: 14 日間

暴露方法: 検体をガス洗浄瓶に入れコンプレッサーで圧縮空気を吹き込み、別経路から送った空気で希釈して暴露チャンバー内に導びき、動物を 4 時間全身暴露させた。暴露空気をサンプルバルブ及びサンプルループを用いて捕集し、ガスクロマトグラフィーにより実際濃度を求めた。

暴露条件;

設定濃度 (ppm)	600	700	800	1200
実際濃度 (ppm)	581	710	797	1189
粒子径分布 (%) *	測定不能			
空気力学的質量中位径 (μm) *	測定不能			
呼吸可能な粒子 ($<\mu\text{m}$) * の割合 (%)	100			
チャンバー容積 (L)	130			
チャンバー内通気量 (L/分)	11			
暴露条件	蒸気 4 時間 全身暴露			

*揮発性蒸気のため粒子径は測定不能

観察・検査項目: 暴露中及び暴露後 14 日間、中毒症状及び生死を観察した。体重は暴露前、暴露後 3、7 及び 14 日に測定し、死亡動物については死亡後に体重を測定した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について臓器、組織の肉眼的病理検査を行った。

(急性吸入)

結 果：

投 与 方 法	吸 入
暴露濃度 (ppm)	581、710、797、1189
LC ₅₀ (ppm)	雄：691 雌：691
死亡開始時間及び終了時間	暴露中から開始 暴露後2日に終了
症状発現時間及び消失時間	暴露直後から発現 暴露後7日に消失
死亡例の認められなかった 最高暴露濃度 (ppm)	581

中毒症状としては、雌雄に関係なく自発運動の低下、ラッセル音、努力呼吸、喘ぎ呼吸、口、眼及び鼻周囲の分泌物が観察された。体重は全生存動物において暴露後0～3日の間で減少したが、いずれも暴露後14日目までには初期体重を上回った。

肉眼的病理検査では、死亡動物に腸管拡張、暗赤色の副腎、胸腺出血、暗赤色の肺及び赤色の下垂体が観察されたが、試験終了時まで生存した動物には何ら特記すべき変化は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス（株）にある。

(資料 A-5)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス（株）にある。

(皮膚刺激性)

2) 皮膚及び眼に対する刺激性

① ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 I-1)

試験機関：Springborn Laboratories, Inc. (米国)

[GLP 対応]

報告書作成年：2001 年

検体の純度： %

供試動物： ニュージーランドホワイトウサギ、雄 11~12 週齢、雌 12 週齢、
体重：雄 2.2~2.7kg、雌 2.5~2.6 kg、1 群 6 匹 (雄 4、雌 2)

観察期間： 28 日間

投与方法： 刈毛した背部皮膚に検体 0.5mL を適用し、ガーゼパッチで覆い、さらに摂取を避けるためにガーゼパッチの上部をラップで被覆して半閉塞貼付した。暴露時間は 3 分間、1 時間及び 4 時間とし、皮膚に残った検体は脱イオン水で湿らせたガーゼ及び乾いたガーゼを用いて拭き取った。

観察項目： 3 分間暴露及び 1 時間暴露では塗布終了直後、4 時間暴露では塗布終了 1 時間後、その後はそれぞれ 24、48、72 時間、7、10、14、21 及び 28 日後に適用部分の刺激性変化（紅斑、痂皮、浮腫）の有無等を観察し、Draize 法に従って採点した。

結果： 各暴露時間後において観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

1) 3 分間暴露後における皮膚刺激性変化

項目	最高 評点 ※	投与後時間									
		除去 直後	1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	7 日	10 日	14 日	21 日	28 日
紅斑・痂皮	4×6	8	—	12	12	9	4	1	0	—	—
浮腫	4×6	4	—	21	13	7	1	0	0	—	—
合計	48	12	—	33	25	16	5	1	0	—	—

注) 表の点数は 6 匹の合計点である。

※判定基準の最高評点 (6 匹の合計点)

刺激性変化判定：(12+33+25+16)/24=3.58 [中等度の刺激性]

2) 1 時間暴露後における皮膚刺激性変化

項目	最高 評点 ※	投与後時間									
		除去 直後	1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	7 日	10 日	14 日	21 日	28 日
紅斑・痂皮	4×6	7	—	14	14	10	7	3	0	—	—
浮腫	4×6	7	—	24	16	10	7	0	0	—	—
合計	48	14	—	38	30	20	14	3	0	—	—

注) 表の点数は 6 匹の合計点である。

※判定基準の最高評点 (6 匹の合計点)

刺激性変化判定：(14+38+30+20)/24=4.25 [中等度の刺激性]

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス（株）にある。

(皮膚感作性)

観察項目： 惹起 24 時間及び 48 時間後に適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察した。紅斑の判定基準は以下の通りである。

観 察	定 義	コード
紅斑－程度 0	変化なし	0
紅斑－程度 ±	軽度の斑状紅斑	±
紅斑－程度 1	軽度で連続紅斑あるいは中等度の斑状紅斑	1
紅斑－程度 2	中等度、連続紅斑	2
紅斑－程度 3	浮腫を伴うかまたは伴わない重度の紅斑	3
最大程度 3	顕著な皮膚病変	M-3*

*顕著な皮膚病変が観察された場合、その試験部位の紅斑コードとして M-3 を割り振り、認められた顕著な皮膚病変のタイプを明記する。

結 果： 第 1 回惹起による各観察時間における感作変化が認められた動物数及び評点平均値を下表に示す。

群	感作	惹起	供試動物数	感作反応動物数													陽性率 (%) ***		
				24 時間後						48 時間後						時間			
				皮膚反応動物数						皮膚反応動物数									
				0	±	1	2	3	M-3	評点平均	0	±	1	2	3	M-3	評点平均	24	48
検体	5.0% 検体	1.0% 検体	20	13	6	1	0	0	0	0.2	16	3	1	0	0	0	0.1	5	5
	溶媒*	1.0% 検体	10	9	1	0	0	0	0	0.1	10	0	0	0	0	0	0.0	0	0
陽性対照	0.1% DNCB	0.1% DNCB	10	0	0	0	6	0	4	2.4	0	0	0	6	0	4	2.4	100	100
	溶媒**	0.1% DNCB	10	7	3	0	0	0	0	0.2	7	3	0	0	0	0	0.2	0	0

*ポリエチレングリコール (PEG) 400

**アセトン/プロピレングリコール

***申請者注 (±は溶媒対照と同等と判断。)

(皮膚感作性)

第2回惹起による各観察時間における感作変化が認められた動物数及び評点平均値を下表に示す。

群			供試動物数	感作反応動物数														陽性率 (%) **	
				24 時間後							48 時間後							時間	
感作	惹起	皮膚反応動物数					評点平均	皮膚反応動物数					評点平均						
		0	±	1	2	3		M-3	0	±	1	2		3	M-3				
検体	5.0% 検体	0.5% 検体	20	16	3	1	0	0	0	0.1	18	1	1	0	0	0	0.1	5	5
	溶媒*	0.5% 検体	10	10	0	0	0	0	0	0.0	10	0	0	0	0	0	0.0	0	0
検体	5.0% 検体	1.0% 検体	20	8	9	3	0	0	0	0.4	10	8	2	0	0	0	0.3	15	10
	溶媒*	1.0% 検体	10	10	0	0	0	0	0	0.0	10	0	0	0	0	0	0.0	0	0

*ポリエチレングリコール (PEG) 400

**申請者注 (±は溶媒対照と同等と判断)

検体投与群において、第1回惹起により一部の動物にごく軽度の紅斑が認められたが、溶媒投与対照群にも同様の皮膚反応が認められた。一方、陽性対照群では DNCB 0.1%溶液投与により全動物の皮膚に浮腫及び中等度以上の紅斑が認められた。

以上の結果からヨウ化メチルの皮膚感作性は陰性であると判断する。

(急性神経毒性)

4) ラットを用いた急性吸入神経毒性試験

(資料 NA-1)

試験機関：WIL Research Laboratories, Inc. (米国)

[GLP 対応]

報告書作成年：2002 年

検体純度： %

供試動物： Crl:CD® (SD) IGS BR 系ラット、1 群雌雄各 12 匹、開始時雌雄 44~47 日齢

観察期間： 14 日間 (2001 年 4 月 24 日~2001 年 5 月 7 日)

暴露方法：

実際濃度；27、93 及び 401ppm

設定濃度；25、100 及び 400ppm

なお、対照群としてフィルターを通した空気のみ暴露群を設けた。

粒子径分布；揮発性蒸気のため粒子径は測定しなかった。

暴露条件；チャンバー容積 2.0m³

チャンバー内温度 22~23°C

チャンバー内湿度 44~45%

チャンバー内通気量 428~467L/分

検体の蒸気はバブラー型蒸気発生装置を用いて発生させ、6 時間動物の全身に暴露させた。チャンバー内気中濃度は約 35 分毎に捕集し、ガスクロマトグラフ法により実際濃度を測定した。

観察・検査項目及び結果：

死亡率； 生死を毎日観察した。

400ppm 群の雌 1 匹が暴露 6 日後に死亡した。その他の暴露群には死亡は認められなかった。

一般状態及び詳細な状態の観察；一般状態及び詳細な状態を毎日観察した。機能検査を実施した暴露日、暴露後 7 および 14 日には、一般状態及び詳細な状態は記録しなかった。

死亡した 400ppm 暴露群雌 1 例にみられた所見は口・顎の反復運動増加、浅呼吸及び排便減少であった。試験終了時まで生存した動物では 100 及び 400ppm 暴露群雌雄に赤黄色物質体表付着及び排便減少が観察された。眼瞼下垂が同群雌 1 例にみられた。

体重変化；試験開始 7 日前、暴露開始前、検体暴露後 7 及び 14 日にすべての生存動物の個体別体重を測定した。

対照群に比較し統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

(急性神経毒性)

暴露後 (日)	性 別 暴露濃度 (ppm)	雄			雌		
		25	100	400	25	100	400
7	体 重			↓ 90			
	増 体 重		↓ 79	↓ 45		↓ 57	
14	体 重			↓ 92			

Dannett 検定 ↓ : p<0.05 ↓↓: p<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示す。

400ppm 暴露群雄で検体暴露後 7 及び 14 日に体重増加抑制がみられ、100 及び 400ppm 暴露群雄、100ppm 暴露群雌の暴露 7 日後に増体重の低下が認められた。

機能検査；暴露前、暴露後 3 時間以内、暴露後 7 及び 14 日にすべての生存動物を対象として、次の項目について観察した。

- 1) ホームケージ観察；姿勢、咬癖、痙攣/振顫、眼瞼閉鎖、糞の硬度。
- 2) 手にとっての観察；ケージからの取出し易さ、取り扱い易さ、流涙/赤涙、流涎、立毛、被毛状態、眼瞼閉鎖、呼吸数/特徴、眼球突出、粘膜/眼球/皮膚色調、赤色/痂皮付着物、筋緊張。
- 3) オープンフィールド観察；運動、歩行、立ち上がり、覚醒、痙攣/振顫、排尿/排便、身づくろい、歩行スコア、異常/常同運動、後退、第一歩踏み出し時間（秒）。
- 4) 知覚観察；アプローチ反応、触反応、驚愕反応、尾ピンチ反応、瞳孔反応、眼瞼反応、前肢の反応、後肢伸展、空中立ち直り反射、嗅覚見当識。
- 5) 神経筋観察；後肢伸筋強度、握力-前肢及び後肢、後肢末端の拡張、ロットロード運動協調性。
- 6) 生理学的観察；カタレプシー、体温、体重。

検体暴露に関連した影響が暴露後 3 時間以内に 100 及び 400ppm 暴露群に認められた。主な観察所見は次のとおりである。

- 1) ホームケージ観察；
暴露後 3 時間以内に観察され、対照群に比較し統計学的有意差の認められた項目に↑印を付し下表に示す。

性 別 暴露濃度 (ppm)	雄			雌		
	25	100	400	25	100	400
頭部下垂座位			4/12		3/12	↑ 8/12
眼瞼下垂（軽度～完全）			4/12		2/12	↑ 7/12
反復口・顎運動増加		1/12	3/12			4/12

表中の数値は供試動物数に対する発現動物数を示す。

Dannett 検定 ↑ : p<0.05

400ppm 暴露群の雌雄で、姿勢の変化（頭部下垂座位）の増加及び眼瞼閉鎖動物数の増加が観察された。以上の他に 100 及び 400ppm 暴露群雌雄において反復口・顎運動の増加傾向が観察された。しかし、暴露後 7 及び 14 日での観察では何ら異常は観察されなかった。

(急性神経毒性)

2) 手にとっての観察；

暴露後 3 時間以内に観察され、対照群に比較し統計学的有意差の認められた項目に↑印を付し下表に示す。

性 別	雄			雌		
	25	100	400	25	100	400
暴露濃度 (ppm)						
流 涎			↑ 6/12			↑ 7/12
眼瞼下垂 (軽度～完全)			1/12		1/12	4/12
呼吸 (ガスピング)			3/12			4/12

表中の数値は供試動物数に対する発現動物数を示す。

Dannett 検定 ↑ : p<0.05

400ppm 暴露群の雌雄に流涎の有意な増加及び呼吸 (ガスピング) が、また雌に眼瞼下垂の増加がみられた。

以上の他 400ppm 暴露群に皮膚蒼白、眼・鼻・口周辺の赤色付着物あるいは痂皮様物質の付着が観察された。しかし、暴露後 7 及び 14 日での観察では何ら異常は観察されなかった。

3) オープンフィールド観察；

暴露後 3 時間以内に観察され、対照群に比較し統計学的有意差の認められた項目に↑印を付し下表に示す。

性 別	雄			雌		
	25	100	400	25	100	400
暴露濃度 (ppm)						
歩行異常 (円背位)			4/12			↑ 11/12
反復口・顎運動増加			3/12		1/12	↑ 7/12
歩行障害			1/12			↑ 7/12

表中の数値は供試動物数に対する発現動物数を示す。

Dannett 検定 ↑ : p<0.05

暴露後 3 時間以内の観察では、100 及び 400ppm 暴露群における反復口・顎運動増加、400ppm 暴露群における歩行異常 (円背位) 及び軽微な歩行障害が認められた。また、同暴露群において覚醒レベルの低下 (やや昏迷) がみられた。これらは検体暴露に関連した。しかし、暴露後 7 及び 14 日での観察では何ら異常は観察されなかった。

4) 知覚観察；

400ppm 暴露群の雄及び/または雌における空中立ち直り反射の軽微な協調不能及び驚愕刺激に対する無反応が観察された。対照群に対する統計学的有意差はみられなかったが、これらの所見は検体暴露に関連すると考えられた。しかし、暴露後 7 及び 14 日での観察では何ら異常は観察されなかった。

5) 神経筋の観察；

暴露後 3 時間以内に観察され、対照群に比較し統計学的有意差の認められた項目及び各群の秒数を下表に示す。

性 別	雄				雌			
	0	25	100	400	0	25	100	400
暴露濃度 (ppm)								
ロットロード 運動協調性 (秒)	96.4	94.1	107.7	↓ 47.5	102.9	101.9	96.1	↓ 58.5

表中の数値は時間 (秒) を示す。

Dannett 検定 ↓ : p<0.05 ↓↓ : p<0.01

(急性神経毒性)

検体暴露に関連した、400ppm 暴露群の雌雄におけるロッタロード運動協調性の顕著な低下が認められた。暴露後 14 日における観察では 25 及び 400ppm 暴露群雄におけるロッタロード運動協調性の増加が認められたが用量相関性は認められず、検体暴露に関連するものではなかった。

6) 生理学的観察；

暴露後 3 時間以内に観察され、対照群に比較し統計学的有意差の認められた体温の変化を下表に示す。

性 別	雄				雌			
	0	25	100	400	0	25	100	400
暴露濃度 (ppm)	0	25	100	400	0	25	100	400
体 温	38.3	38.3	↓ 37.2	↓ 34.2	38.4	38.3	↓ 37.1	↓ 34.0

体温：℃

Dannett 検定 ↓ : p<0.01

検体暴露に関連した 100 及び 400ppm 暴露群の雌雄における体温低下が認められた。400ppm 暴露群雄で検体暴露後 7 及び 14 日に統計学的に有意な体重増加抑制が並行してみられた。

自発運動；機能検査終了後にすべての生存動物を対象として、自発運動の測定を行った。

暴露後 3 時間以内に観察され、対照群に比較し統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性 別	雄			雌		
	25	100	400	25	100	400
暴 露 群 (ppm)	25	100	400	25	100	400
総運動量		↓ 25	↓ 13	↓ 73	↓ 19	↓ 15
移動		↓ 22	↓ 3	↓ 68	↓ 16	↓ 5

Dunnett 検定 ↓ : p<0.05 ↓ : p<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

検体暴露に関連した移動及び総運動量の減少が試験 0 日（暴露 3 時間以内）に 25ppm 暴露群雌並びに 100 及び 400ppm 暴露群雌雄で認められた。

これらの所見に、試験 7 及び 14 日検査時までの持続性は認められなかった。

病理組織学的検査；試験終了時に全ての生存動物を対象に、4.0%パラホルムアルデヒド / 1.4%グルタルアルデヒド緩衝溶液を用いて灌流固定し、脳重量（嗅球を除く）及び脳のサイズ（縦及び横）を記録した。また、対照群及び 400ppm 暴露群の雌雄各 6 匹を対象に、以下の組織について病理標本を作成し、鏡検した。

パラフィン包埋した組織；

脳（嗅球、大脳皮質、海馬、脳幹神経節、視床、視床下部、視蓋、大脳脚、中心灰白質、小脳、橋、延髄、被蓋）、脊髄（頸膨大部 C₃-C₇ 及び腰膨大部 T₁₃-L₄）、三叉神経節／神経、T₁₃-L₄ の腰髄背根神経節、T₁₃-L₄ の腰髄背根神経線維、T₁₃-L₄ の腰髄腹根神経線維、C₃-C₇ の頸髄背根神経節、C₃-C₇ の頸髄背根神経線維、C₃-C₇ の頸髄腹根神経線維、視神経、眼球、骨格筋－腓腹筋。

プラスチック包埋した組織；

坐骨神経（大腿中央部および坐骨切痕）、腓腹神経、脛骨神経、腓骨神経。

(急性神経毒性)

対照群と比較して、固定脳の絶対重量及びサイズの群平均値に検体暴露に関連した影響は認められなかった。また、400ppm 暴露群の雌雄各 6 匹から採取した中枢及び末梢神経系のいずれの組織にも、検体暴露に関連する病理組織学的変化は認められなかった。

細胞遺残を内包したごく少数のダイジェストチャンバーを特徴とする軸索変性が対照群及び 400ppm 暴露群の雌雄に認められたが、この変化は自然発生による変化であり、また、変性の程度は低く、更に、暴露後 7 及び 14 日における検査では検体暴露に関連する影響がみられなかったことから、この変化は検体暴露に起因するものとは考えられない。

以上の結果から、本剤のラットに対する単回吸入暴露による神経毒性試験において、100ppm 暴露群以上の動物に自律神経系、中枢神経系興奮性、中枢神経系活性及び生理学的な検査項目に影響がみられたので、本剤の神経毒性に関する無毒性量は雌雄とも 25ppm であると判断される。また、100ppm 以上の暴露群雌雄に全身毒性の臨床所見及び体重増加抑制傾向が認められたので、本剤の全身毒性に関する無毒性量は雌雄とも 25ppm であると判断される。

[申請者註] 本試験において観察された機能検査項目（頭部下垂座位、眼瞼下垂、流涎、円背位、反復口・顎運動増加、歩行障害、空中立ち直り反射の軽微な強調不能、驚愕反応に対する無反応及びロットロード運動協調性の低下）及び自発運動の減少は、いずれも暴露後 3 時間以内の観察のみで認められており一過性であること、また主に死亡がみられた 400ppm 暴露群で認められていること、並びに中枢神経系及び末梢神経系いずれの組織においても検体暴露に関連する病理組織学的変化が認められていないことから、本試験で認められた症状は高用量暴露による急性毒性症状であり、神経毒性の発現ではないと判断される。

(急性遅発性神経)

5) 急性遅発性神経毒性試験

(資料 NA-2)

試験未実施

急性毒性試験成績及び急性吸入神経毒性試験成績からの考察で対応。

以上のことから、ヨウ化メチルはコリンエステラーゼ阻害性を有しないと考察される。

(90 日反復経口)

6) 90 日間反復経口投与毒性

① ラットを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験

(資料 SA-1)

試験機関：株式会社新日本科学

[GLP 対応]

報告書作成年：2003 年

検体の純度： %

供試動物： Crj:CD (SD) IGS 系ラット、1 群雌雄各 10 匹を用いた。また、90 日間検体投与後検体無投与で 28 日間飼育する回復試験群として対照群並びに 25 及び 50mg/kg/日の各投与群に 1 群雌雄各 10 匹を加えた。
投与開始時 6 週齢

投与期間： 投与期間 90 日間、回復期間 28 日間 (検体投与期間 2002 年 2 月 26 日～2002 年 5 月 27 日、回復期間 2002 年 5 月 27 日～2002 年 6 月 24 日)

投与方法： 検体をトウモロコシ油に溶解して、0、5、10、25 及び 50mg/kg/日の用量で 1 日 1 回、90 日間強制経口投与した。なお、対照群にはトウモロコシ油のみを同容量投与した。更に、25 及び 50mg/kg/日投与群では、90 日間検体投与後、28 日間検体投与を行わない回復期間を設け、対照群と比較した。投与液は毎日調製した。

用量設定根拠；

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。
試験終了時の死亡数及び死亡率を下表に示す。

群	投与量	雄			雌		
		投与期間	回復期間	死亡率 (%)	投与期間	回復期間	死亡率 (%)
対照	0	0/20	0/10	0	0/20	0/10	0
ヨウ化 メチル	5	0/10	-	0	0/10	-	0
	10	0/10	-	0	0/10	-	0
	25	0/20	0/10	0	0/20	0/10	0
	50	0/20	0/10	0	4/20	0/9	20

50mg/kg/日の投与群雌で投与期間中 (81～86 日) に 4 例の死亡が認められた。死亡動物には流涎が投与 5 日後からみられ、死亡時までには軟便、赤色鼻汁分泌物、赤色眼脂、尿による下腹部の汚れ、自発運動の低下、流涎がみられた。生存動物では 50mg/kg/日投与群雌雄に流涎が観察され、同群の雌に赤色鼻汁分泌物、赤色眼脂、尿による下腹部の汚れ、自発運動の低下が散発した。25 及び 10mg/kg/日投与群には流涎あるいは赤色眼脂が散見された。

(90日反復経口)

5mg/kg/日投与群には何ら異常は認められなかった。

回復期間中はいずれの群においても異常所見はみられなかった。

詳細な状態の観察及び機能検査；検体投与前に1回、検体投与期間及び回復期間は週1回、Irwinの方法を用いて詳細な状態の観察を行った。また、機能検査（刺激に対する反応、握力及び自動記録装置を用いた自発運動量の測定）を検体投与前、検体投与13週目及び回復期間4週目に各1回測定した。
検体投与期間及び回復期間を通じて検体投与に関連した異常は認められなかった。

体重変化；投与直前、投与期間中及び回復期間中は週1回、全生存動物の体重を測定した。

50mg/kg/日投与群雄において、検体投与に関連する統計学的に有意な体重増加抑制が投与期間を通じて認められた。

摂餌量； 検体投与前に1回、投与期間及び回復期間は週1回、全動物の摂餌量を測定した。

対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

(mg/ラット/日)

性別	雄				雌			
	5	10	25	50	5	10	25	50
投与量 (mg/kg/日)								
検査時期								
2週	↓90		↓89	↓90				
4週	↓85		↓89	↓91				
8週		↑113					↑113	
11週				↑115				
13週				↑117	↓81	↓67	↓79	

Dunnett 検定 ↑ ↓ : p<0.05 ↓ : p<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したものを。

50mg/kg/日投与群雄で投与期間中の2及び4週時に摂餌量の有意な減少がみられ、11及び13週時に有意な増加が認められた。25mg/kg/日投与群雄では投与期間中の2及び4週時に有意な減少が見られ、雌では13週時に有意な減少、8週時に有意な増加が認められた。10mg/kg/日投与群雄で8週時に有意な増加、雌で13週時に有意な減少が認められた。5mg/kg/日投与群雄では2及び4週時に、また雌では13週時に有意な減少が認められたが、これらは一過性の変化であり、体重に差がないことから毒性学的な意義はないと判断された。回復期間中は、いずれの投与群においても検体投与に関連する変化は認められなかった。

血液学的検査；試験終了時（検体投与終了時及び回復期間終了時）に全生存動物を対象として、16～18時間絶食させたのち後大動脈から採血し、以下の項目の測定を行った。

白血球数、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球容積（MCV）、平均赤血球ヘモグロビン量（MCH）、平均赤血球ヘモグロビン濃度（MCHC）、血小板数、網赤血球数、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）、白血球型別百分率。

(90日反復経口)

投与期間終了時及び回復期間終了時において、いずれの投与群にも検体投与に関連する変化は認められなかった。

血液生化学的検査；血液学的検査のための採血後、腹大動脈から採血し得られた血清を用い、以下の項目の測定を行った。

総蛋白質、アルブミン、アルブミン比、 α 1-グロブリン比、 α 2-グロブリン比、 β -グロブリン比、 γ -グロブリン比、アルブミン/グロブリン比 (A/G 比)、総コレステロール、総ビリルビン、グルコース、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ (γ -GTP)、尿素窒素、クレアチニン、アルカリホスファターゼ (ALP)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、乳酸脱水素酵素 (LDH)、クレアチンホスホキナーゼ (CPK)、カルシウム (Ca)、塩素 (Cl)、無機リン (P)、カリウム (K)、ナトリウム (Na)、トリグリセリド、リン脂質。

対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性 別		雄				雌			
投与量 (mg/kg/日)		5	10	25	50	5	10	25	50
項 目	検査時期								
ALP	投与				↑178		↓74		
総ビリルビン	投与			↑138	↑172				
総蛋白質	投与			↑107	↑107				
	回復								↓92
アルブミン	投与				↑108				
	回復								↓90
リン脂質	投与				↑123				
Ca	投与			↑104	↑105				
Na	投与			↑103	↑103			↑101	
Cl	投与			↑104				↑102	
α 2-グロブリン比	投与								↑135
	回復								↑115
β -グロブリン比	投与								↑117
A/G 比	投与								↓85

Dunnett 検定 ↑ ↓ : p<0.05 † : p<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

検体投与終了時に 50mg/kg/日投与群の雄で ALP、総ビリルビン、総蛋白質、アルブミン、リン脂質、Ca 及び Na の上昇が認められ、雌で α 2-グロブリン比及び β -グロブリン比の上昇並びに A/G 比の低下が認められた。25mg/kg/日投与群の雄で総ビリルビン、総タンパク及び Ca の上昇がみられ、また、同群雌雄に Cl 及び Na の上昇が認められた。10mg/kg/日投与群の雌に ALP の低下がみられたが用量相関性はなく毒性学的に有意ではないと判断された。回復期間では、50mg/kg/日投与群の雌に α 2-グロブリン比の上昇がみられたが、これはバックグラウンドデータの範囲内であり毒性学的の意義のない変動と判断された。

(90日反復経口)

尿検査； 試験終了時（検体投与終了時及び回復期間終了時）に全生存動物から腹部圧迫により尿を採取し、あるいは、1群雌雄5匹の動物から代謝ケージを用いて4時間採尿し、以下の項目の測定を行った。

pH、ウロビリノーゲン、総尿量、色調、外観、比重、尿蛋白、グルコース、ケトン体、ビリルビン、潜血、赤血球、白血球、結晶、上皮細胞、細菌、尿円柱、精子、沈渣の鏡検。

検体投与終了時及び回復期間終了時において、いずれの投与群においても検体投与に関連する変化は観察されなかった。

眼科学的検査； 試験開始前及び試験終了時（検体投与終了時及び回復期間終了時）に全生存動物を対象として、散瞳剤を点眼後、間接検眼鏡を用いて検査した。

検体投与終了時及び回復期間終了後において、いずれの投与群においても検体投与に関連のある異常は認められなかった。

臓器重量； 試験終了時（検体投与終了時及び回復期間終了時）の全生存動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

副腎、脳、心、肝、肺、腎、脾、精巣、卵巣、胸腺。

投与期間終了時及び回復期間終了時において、いずれの投与群にも検体投与に関連する変化は認められなかった。

肉眼的病理検査； 途中死亡及び試験終了時（検体投与終了時及び回復期間終了時）の全生存動物について剖検を行った。

検体投与終了時の生存動物に観察された主な検体投与に関連すると考えられる肉眼的病理所見を下表に示す。

性 別		雄				雌			
投与量 (mg/kg/日)		5	10	25	50	5	10	25	50
腹腔	腹腔臓器癒着				1/10			2/10	2/7
前胃	粘膜肥厚								2/7
	灰白色物付着								2/7
肝	肥 大								2/7
	黄褐色巣								3/7

回復期終了時の生存動物に観察された主な検体投与に関連すると考えられる肉眼的病理所見を下表に示す。

性 別		雄				雌			
投与量 (mg/kg/日)		5	10	25	50	5	10	25	50
腹腔	腹腔臓器癒着								1/9
前胃	粘膜肥厚								1/9

50mg/kg/日投与群の死亡した雌4例中2例に腹腔内臓器の癒着、腺胃粘膜の黒色巣及び胸腺の暗赤色化が観察され、1例に腹水貯留、胸腺の赤色化、副腎の肥大、腺胃粘膜の赤色化、前胃粘膜の肥厚、十二指腸粘膜の赤色化、空腸の黒色化及び肝の赤色化がみられた。

50mg/kg/日投与群の投与終了時における生存動物では雄1例及び雌2例に腹腔内臓器の癒着が観察され、雌2例に前胃粘膜の肥厚、灰白色物付着及び肝の肥大がみられた。また、雌3例に肝の黄褐色巣及び雌1例に胃の赤色化が観察された。

(90日反復経口)

25mg/kg/日投与群の雌2例に腹腔内臓器の癒着が観察された。

それ以外の変化には用量相関性が認められず、検体投与に関連する変化ではなかった。

回復期間終了時における所見は50mg/kg/日投与群の雌1例に観察された腹腔内臓器の癒着及び前胃粘膜の肥厚であった。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織について病理標本を作成し、検鏡した。

副腎、大動脈、胸骨、大腿骨、骨髓塗抹標本、脳（大脳、小脳、脳幹）、涙腺、眼球及び視神経、舌、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、ハーダー腺、心、腎、肝、肺（気管支を含む）、気管、リンパ節（顎下、腸管膜）、乳腺、睪、上皮小体、末梢神経（坐骨神経）、下垂体、唾液腺、骨格筋（大腿四頭筋）、脊髄（頸部、胸部、腰部）、脾、精巣、精巣上体、精囊、凝固腺、前立腺、卵巣、子宮、膣、胸腺、甲状腺、膀胱、肉眼的病変部。

死亡した50mg/kg/日投与群の雌動物に認められた主な病変は下表のとおりである。

性 別		雌
投与量 (mg/kg/日)		50
骨 髓	骨髓細胞数減少	3/4
	巨核細胞数減少	3/4
リンパ節 (顎下、腸管膜)	リンパ球減少	3/4
リンパ節 (腸管膜)	リンパ球壊死	1/4
リンパ節 (顎下)		2/4
胸 腺	リンパ球壊死	4/4
	出 血	2/4
胸腺皮質	リンパ球減少	2/4
脾 (白髄)	リンパ球減少	4/4
前 胃	角化亢進、過形成	4/4
	粘膜下織浮腫	2/4
	粘膜下織炎症細胞浸潤	1/4
	壊死／潰瘍	2/4
腺 胃	粘膜下織浮腫	2/4
	粘膜下織炎症細胞浸潤	2/4
顎下腺	管上皮の化生	4/4

死亡動物の主な病理所見としては、骨髓における骨髓細胞及び巨核細胞数の減少、リンパ節、胸腺及び脾におけるリンパ球の減少及び壊死、前胃の上皮における角化亢進及び過形成、前胃・腺胃における粘膜下織の浮腫あるいは顎下腺における管上皮の化生等が観察された。

(90日反復経口)

投与終了時の生存動物に認められた主要な病変を下表に示す。

性別		雄				雌			
		5	10	25	50	5	10	25	50
前胃	角化亢進		3/10	8/10	10/10			6/10	7/7
	過形成		3/10	7/10	10/10			6/10	7/7
	粘膜下織浮腫							1/10	4/7
顎下腺	扁平上皮化生		1/10	10/10	10/10		2/10	10/10	7/7
	顆粒減少			3/10	5/10			2/10	4/7

生存動物の主な病変としては、10mg/kg/日投与群以上の動物において、前胃の角化亢進、過形成あるいは粘膜下織の浮腫、顎下腺の扁平上皮化生あるいは顆粒減少等が観察された。また、5mg/kg/日投与群雄の1/10例において、肝細胞の壊死及び限局性出血が認められたが、これらの病変の用量相関性は明らかでなく、回復期間終了時には認められなかった。

回復期間終了時における生存動物の病理組織学的所見としては、50mg/kg/日投与群の雌1/9例における腹腔内臓器の癒着、前胃扁平上皮の角化亢進及び過形成、50mg/kg/日投与群雄1/10例における肝細胞の壊死、25mg/kg/日投与群雄1/10例における肝細胞の限局性出血及び壊死が認められた。

以上の結果から、本剤のラットに対する90日間反復経口投与による影響として、10mg/kg/日以上投与群で腹腔内臓器の癒着、消化器系における粘膜面の角化亢進、過形成、肥厚及び可逆的な肝臓機能の変化等が認められた。5mg/kg/日投与群の雄1例のみに肝細胞壊死及び限局性出血がみられたが、これらの肝病変の用量相関性は明らかでなく、回復期間終了時には認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも5mg/kg/日であると判断される。

(90 日反復経口)

② 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

(資料 SA-2)

試験機関：WIL Research Laboratories, Inc. (米国)

[GLP 対応]

報告書作成年：2003 年

検体の純度：

供試動物： Crl:CD[®]-1 (ICR) BR 系マウス、1 群雌雄各 10 匹、開始時 6 週齢

投与期間： 90 日間 (2002 年 8 月 27 日～2002 年 11 月 27 日)

投与方法： ヨウ化メチル検体をヨウ化メチルとして 0、133、400 及び 1200ppm の濃度で飼料に混入し、90 日間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は毎週 1 回調製した。なお、対照群にはヨウ化メチルを含まない を 1200ppm 投与群の飼料中 量と同量混入させた飼料を同様に摂食させた。
[申請者註]

用量設定根拠；

観察・検査項目及び結果：

一般状態、詳細な状態の観察及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。また、検体投与 1 週間前から最終屠殺時まで週 1 回、詳細な状態を観察した。試験終了時における死亡数を下表に示す。

投与量 (ppm)		0	133	400	1200
死亡数	雄	0/10	0/10	0/10	1/10
	雌	0/10	0/10	0/10	1/10

1200ppm 投与群の雄及び雌が試験 60 日及び 9 日に各々 1 匹死亡した。排便の減少、小型便の排泄が 1200ppm 投与群雄及び 400 及び 1200ppm 投与群雌に観察された。これらの症状は試験開始の 5 週目までみられたが、その後は正常に回復した。

体重変化； 検体投与 1 週間前、試験期間は毎週 1 回全ての生存動物の体重を測定した。試験期間中における生存動物の平均体重の変動を次表に示す。

(90日反復経口)

性 別 投与量 (ppm)	雄			雌		
	133	400	1200	133	400	1200
日						
0	26.7g	25.7g	26.5g	22.0g	22.0g	22.3g
6			↓86			
14		↓92	↓82			
20		↓92	↓81			↓90
28		↓92	↓80			↓90
34		↓92	↓83			↓91
42		↓92	↓82			↓91
48		↓92	↓82			
56		↓91	↓81			
62		↓90	↓81			↓89
70		↓92	↓83			↓90
76		↓89	↓81			↓88
84		↓92	↓83			
92			↓87			↓80

Dannett 検定 ↓ : p<0.05 ⇓ : p<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

但し試験開始時体重は (g) で示した。

検体投与に関連する統計学的に有意な体重増加抑制が 400ppm 投与群雄及び 1200ppm 投与群雌雄に認められた。

摂餌量； 検体投与前 1 週間から試験期間を通じて 2 日毎に、全ての生存動物の摂餌量を測定した。
試験期間を通じて 400 及び 1200ppm 投与群雌雄の摂餌量は対照群に比較して減少あるいは減少傾向を示した。

検体摂取量； 投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投 与 量 (ppm)		133	400	1200
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	23.6	65.3	212.0
	雌	26.8	79.2	221.6

血液学的検査； 試験終了時に各群雌雄各 5 匹を対象として、後大静脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

白血球数、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球ヘモグロビン量 (MCH)、平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC)、血小板数、白血球型別百分率、赤血球形態学的検査。

検体投与に関連のある変化は認められなかった。

血液生化学的検査； 血液学的検査に使用した以外の動物各群雌雄各 5 匹 (但し 1200ppm 群は雌雄各 1 例死亡のため雌雄各 4 匹) の血液から得られた血清を用い、以下の項目の測定を行った。

(90日反復経口)

総蛋白質、アルブミン、グロブリン、アルブミン/グロブリン比 (A/G 比)、総コレステロール、総ビリルビン、グルコース、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ (γ -GTP)、尿素窒素、クレアチニン、アルカリホスファターゼ (ALP)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、カルシウム (Ca)、塩素 (Cl)、無機リン (P)、カリウム (K)、ナトリウム (Na)、トリグリセリド。
検体投与に関連のある変化は認められなかった。

尿検査； 試験最終の週に1群雌雄各5匹の動物を対象として、代謝ケージを用いて24時間採尿し、以下の項目を検査した。

色調、外観、pH、ウロビリノーゲン、尿タンパク、グルコース、ケトン体、ビリルビン、潜血、白血球、亜硝酸塩。
検体投与に関連のある変化は認められなかった。

眼科学的検査；試験開始前及び試験最終の週に全生存動物を検査した。

検体投与に関連のある異常は認められなかった。

臓器重量；途中死亡動物及び試験終了時の全生存動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

副腎、脳、心、肝、腎、脾、精巣、精巣上体、卵巣及び卵管、胸腺、甲状腺及び上皮小体、子宮。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性 別		雄			雌*		
投与量 (ppm)		133	400	1200	133	400	1200
体 重				↓83			
脳重量	対体重比			↑114			
甲状腺・ 上皮小体	重 量	↑134	↑141	↑134	237 (↑132)	155	155
	対体重比	↑138	↑150	↑156	239 (↑128)	161	167
	対脳重量比	↑139	↑144	↑140	233 (↑132)	152	160
腎	重 量			↓81			
	対脳重量比			↓84			
精巣上体	重 量		↓87				
卵巣・卵管	重 量						↓77
副 腎	重 量						↓77

Dannett 検定 ↑↓ : p<0.05 ↑↓ : p<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

*申請者注；分散が大きく有意差なし。()内は一例棄却後 student-t 検定。↑ : p<0.01

133、400及び1200ppm投与群雄及び400及び1200ppm投与群雌で甲状腺・上皮小体重量及びその対体重比並びに対脳重量比の増加が認められ、検体投与に関連した影響と考えられた。

1200ppm投与群雄で脳重量の対体重比が増加したが、検体投与による体重増加抑制によると考えられ、直接検体投与に関連するとは考えられなかった。以上の他、腎、副腎、精巣上体及び卵巣・卵管に変化がみられたが、これらは自然発生の変化以内であり、検体投与による影響とは考えられなかった。

(90日反復経口)

肉眼的病理検査；途中死亡動物及び試験終了時の全生存動物について剖検を行った。

観察された肉眼的病理所見は全て自然発生性あるいは偶発的なものであると考えられた。検体投与に関連する変化はいずれの投与群にも認められなかった。

病理組織学的検査；対照群及び1200ppm投与群の動物を対象として、以下の組織について病理標本を作成し、検鏡した。但し、食道及び甲状腺については全ての動物を対象として検鏡した。

副腎、大動脈、骨及び骨髄（大腿骨、胸骨）、骨髄塗抹標本、脳（大脳、橋及び髄質を含む小脳）、涙腺、眼球及び視神経、舌、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、ハーダー腺、心、腎、肝、胆嚢、肺（気管支を含む）、鼻腔*、気管、喉頭、咽頭、リンパ節（顎下、腸間膜）、乳腺、脾、上皮小体、末梢神経（坐骨神経）、下垂体、唾液腺（顎下）、骨格筋（大腿直筋）、皮膚、脊髄（頸部、胸部、腰部）、脾、精巢、精巢上体、精囊、凝固腺、前立腺、卵巣及び卵管、子宮及び頸部、膣、胸腺、甲状腺、膀胱、外耳道皮脂腺、肉眼的病変部。

* [申請者註] 本剤は揮発性が高いことから、鼻腔について病理組織学的検査を実施した。

鼻腔を先端から3段階にカットし、

4部分（レベルI～IV）を鏡検した。

検体投与に関連した主な病変及び発現数を下表に示す。

性 別			雄				雌			
投 与 量 (ppm)			0	133	400	1200	0	133	400	1200
甲 状 腺	コロイド 増加	軽微	1/9	3/10	7/10	6/9	1/10	5/10	8/10	6/9
		軽度	0/9	5/10	2/10	2/9	0/10	4/10	1/10	3/9
	鰓後体 嚢胞	軽微	0/9	0/10	0/10	1/9	0/10	0/10	0/10	1/9
		軽度	1/9	0/10	0/10	2/9	0/10	0/10	0/10	0/9
食 道	角化亢進	軽微	0/10	1/10	7/10	8/9	0/10	2/10	7/10	7/9
		軽度	0/10	0/10	0/10	1/9	0/10	0/10	0/10	0/9

133、400及び1200ppm投与群雌雄で甲状腺濾胞内コロイドの貯留増加とそれに伴う濾胞上皮細胞の菲薄化が認められた。コロイドの貯留は、認められた全ての動物において程度が軽微から軽度であり、各投与群における頻度及び程度にほとんど差がなく、検体投与に対する適応反応であると示唆された。また、全投与群雌雄の食道において、ケラチン沈着物の肥厚（角化亢進）が認められ、ヨウ化メチルの食道粘膜に対する局所刺激によるものであると考えられた。

以上の結果から、本剤のマウスに対する飼料混入投与による90日間反復経口投与毒性試験における影響として、133ppm投与群で甲状腺重量および関連する濾胞コロイドの蓄積の増加、ならびに食道の角化亢進が認められたことから、無影響量（NOEL）は133ppm（雄23.6mg/kg/日、雌26.8mg/kg/日）未満であった。甲状腺の変化は、ヨウ化メチル投与に対して生体内の恒常性を維持するための適応反応であり、また食道の角化亢進は局所刺激の結果によると考えられることから、毒性学的意義がないものと判断された。

1200ppm投与群における死亡例の発現、10%以上の体重増加抑制及びそれに対応する摂餌量の減少と臨床兆候に基づき、無毒性量（NOAEL）は400ppm（雄65.3mg/kg/日、雌79.2mg/kg/日）であると考えられた。

[申請者註]133ppm以上の投与群雌雄で認められた甲状腺への影響等から無毒性量（NOAEL）は雌雄とも133ppm（雄23.6mg/kg/日、雌26.8mg/kg/日）未満であると考えられた。

(90 日反復経口)

③ 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

(資料 SA-3)

試験機関：WIL Research Laboratories, Inc. (米国)

[GLP 対応]

報告書作成年：2002 年

検体純度： %

供試動物： ビーグル犬、1 群雌雄各 4 匹、開始時 6 ヶ月齢

投与期間： 90 日間 (2002 年 2 月 6 日～2002 年 5 月 7 日)

投与方法： 検体をトウモロコシ油に溶解し、ゼラチンカプセルに充填して、0、1.5、6.0 及び 15mg/kg/日の用量で 90 日間にわたって経口投与した。投与液は毎日調製した。

用量設定根拠；

観察・検査項目及び結果：

一般状態、詳細な状態の検査及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。また、検体投与 1 週間前から最終屠殺時まで週 1 回、詳細な状態を観察した。

15mg/kg/日群の雄 1 匹を試験 48 日に切迫屠殺した。屠殺前の臨床所見は、削瘦、自発運動の低下、粘液便、嘔吐、脱水及び摂餌量の減少であった。投与に関連した嘔吐、流涎、頭部反転動作、軟便または粘液便が 15mg/kg/日群でみられた。嘔吐及び流涎は 6.0mg/kg/日群でもみられた。全投与群で強膜の充血が認められ、検体投与に起因したが、毒性学的な意義はないと考えられた。

[申請者註] 強膜の充血は「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 (資料 C-1)」においても対照群及び投与群で認められた。

(90日反復経口)

しかし、本所見は個体間の発生率に大きなばらつきがあること、発生の頻度及び程度に用量相関性がみられないこと、本所見は試験に用いられた齢期及び系統の実験犬において発生率が高く偶発所見と考えられること、及び眼科学的検査の結果検体投与に関連する所見は認められなかったことから、本所見は検体投与に関連する影響ではないと判断された。

体重変化；投与開始1週間前から週1回全ての生存動物の体重を測定した。
全ての投与群で検体投与に伴う変化はなかった。

摂餌量；投与開始1週間前から毎日1回全ての生存動物の摂餌量を測定し、週間平均値を算出した。
全ての投与群で検体投与に伴う変化はなかった。

血液学的検査；投与開始1週間前、試験6週及び試験最終週に全ての生存動物を対象として、頸静脈から採血し、以下の項目の測定を行った。血液試料は抗凝固剤としてEDTAカリウムを加えた試験管に採取した。また、凝固能評価項目のための血液試料はクエン酸ナトリウムを加えた試験管に採取した。

白血球数、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球ヘモグロビン量(MCH)、平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)、血小板数、プロトロンビン時間(PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)、白血球型別百分率、赤血球形態学的検査。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

検査時期(週)	6					
	雄			雌		
性別						
投与量(mg/kg/日)	1.5	6.0	15	1.5	6.0	15
血小板数			↑156			
白血球数					↑159	

Dunnnett検定 ↑: p<0.05 ⬆: p<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

試験6週時に15mg/kg/日投与群の雄で平均血小板数の有意な増加及び6.0mg/kg/日投与群の雌で白血球数の有意な増加が認められたが、これらの所見は用量相関性がなく、他の性の動物に認められなかったことから、検体投与に関連した影響ではないと考えられた。

血液生化学的検査；血液学的検査で使用した血液から得られた血清を用い、以下の項目の測定を行った。

アルブミン(Alb)、総蛋白質(TP)、グロブリン、アルブミン/グロブリン比(A/G比)、総ビリルビン、尿素窒素、クレアチニン、アルカリホスファターゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、γ-グルタミルトランスフェラーゼ、グルコース、総コレステロール、カルシウム(Ca)、塩素、無機リン、カリウム、ナトリウム(Na)、トリグリセリド

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

(90日反復経口)

性 別		雄			雌		
投与量 (mg/kg/日)		1.5	6.0	15	1.5	6.0	15
項目	検査時期 (週)						
Alb	6			↓85			↓85
	12			↓78		↓87	↓79
TP	6						↓88
	12			↓83		↓87	↓88
ALT	6			↓66			
Ca	12			↓95			
Na	12		↑103				

Dunnett 検定 ↓ : p<0.05 ↑↓ : p<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

15mg/kg/日投与群の雌雄でアルブミン及び総蛋白質の有意な減少が試験 6 週及び/または 12 週に認められた。これらは、検体投与に関連している可能性があると考えられた。

15mg/kg/日投与群の雄における ALT (試験 6 週) 及びカルシウムの低下 (試験 12 週)、ならびに 6.0mg/kg/日投与群の雄におけるナトリウムの増加 (試験 12 週) は対照群に比して統計学的に有意な差が認められた。しかし用量相関性または時間との関連性、あるいは他の性に同様の所見がみられなかったことから、投与との関連性はないと考えられた。6mg/kg/日投与群の雌におけるアルブミン及び総蛋白質 (試験 12 週) も対照群に比して有意な低下を示したが、これらの値は試験前の値と同等であったことから、検体投与との関連性はないと判断された。

血清中ホルモン検査； 血液学的検査で使用した血液から得られた血清を用い、以下の項目の測定を行った。

甲状腺ホルモン (TSH)、トリヨードサイロニン (T₃)、サイロキシシン (T₄)
検体投与に関連のある変化は認められなかった。

尿検査； 血液学的検査と同時期に採取した尿について以下の項目を検査した。

総尿量、色調、外観、比重、pH、ウロビリノーゲン、尿蛋白、グルコース、ケトン体、ビリルビン、潜血、白血球、亜硝酸塩、沈渣
検体投与に関連する変化は認められなかった。

眼科学的検査； 投与開始 1 週間前、投与期間終了時に全ての生存動物を検査した。

検体投与に関連のある変化は認められなかった。

臓器重量； 試験終了時の全生存動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比及び対脳重量比を算出した。

副腎、脳、精巣上体、心、腎、肝及び胆嚢、卵巣、脾、精巣、胸腺、甲状腺及び上皮小体、子宮

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

(90日反復経口)

検査時期 (週)		13					
性別		雄			雌		
投与量 (mg/kg/日)		1.5	6.0	15	1.5	6.0	15
体重 (kg)		12.5	11.9	12.3	8.7	8.4	8.0
心	重量		↓88				
	対脳重量比		↓81				
腎	対脳重量比		↓85				
精巣上体	対脳重量比		↓69				
肝/胆嚢	対脳重量比						↑126

Dunnett 検定 ↑ ↓ : P<0.05 ⇓ : P<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したものを。

検体投与に関連のある影響は認められなかった。6.0mg/kg/日投与群の雄における心の絶対重量及び対脳重量比の低下、腎及び精巣上体の対脳重量比の低下、ならびに 15mg/kg/日投与群の雌における肝/胆嚢の対脳重量比の増加において、対照群に対して統計学的な有意差が認められたが、用量に関連する傾向、関連する病理組織所見、及びまたは他の性における同様の差が認められなかったことから、検体投与に関連する影響ではないと考えられた。

肉眼的病理検査；切迫屠殺動物及び試験終了時の全生存動物について剖検を行なった。試験 48 日に切迫屠殺した 15mg/kg/日投与群の雄に、検体投与に関連する胃の腐食部位、腸管全体における暗赤色部位及び腎の皮質・髄質境界域の赤色化が認められた。試験終了時の剖検において、検体投与に関連する肉眼所見は認められなかった。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織について病理標本を作成し、検鏡した。

副腎、大動脈、骨及び骨髄（大腿骨、胸骨）、骨髄塗沫標本、脳（大脳レベル 1 及び 2、小脳及び延髄/橋）、精巣上体、眼球及び視神経、胆嚢、消化管（食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸）、心、腎、喉頭、肝、肺（気管支を含む）、リンパ節（下顎リンパ節、腸間膜リンパ節）、鼻*、卵巣、睪、末梢神経（坐骨神経）、咽頭、下垂体、前立腺、唾液腺（顎下腺）、骨格筋（大腿直筋）、皮膚、乳腺（1.5 及び 6.0mg/kg/日投与群の雌を除く）、脊髄（頸部、胸部中央、腰部）、脾、精巣、胸腺、甲状腺/上皮小体、気管、膀胱、子宮及び頸部、膣、肉眼的病変部

* [申請者註] 本剤は揮発性が高いことから、鼻腔について病理組織学的検査を実施した。SOP に基づき鼻腔を先端から 5 段階にカットし、6 部分（レベル I～VI）を鏡検した。

認められた主要な病変を次表に示す。

(90日反復経口)

検査時期	性別		雄				雌				
	投与群 (mg/kg/日)		0	1.5	6.0	15	0	1.5	6.0	15	
切迫屠殺	臓器	検査動物数		0	0	0	1	0	0	0	0
		所見									
	胃	慢性炎症	軽度				1				
	盲腸	出血	軽度				1				
	直腸	慢性炎症	中等度				1				
出血		中等度				1					
試験終了時	臓器	検査動物数		4	4	4	3	4	4	4	4
		所見									
	胃	潰瘍	軽微				1				
			軽度			1					
		慢性進行性炎症	軽度				1				
	食道	潰瘍	軽度								1
鼻腔	レベルII 呼吸上皮嚢胞	軽微							1	2	
		軽微	2	2	2		1	1	3	3	
	レベルIV 嗅上皮変性	軽微									

表中の数値は症状発現動物数を示す。

迫屠屠殺した 15mg/kg/日投与群の雄 1 例では、検体投与に関連する病理学的所見として、胃の腐食部位に慢性炎症が、盲腸及び直腸の暗赤色部位に出血がみられた。また直腸において慢性炎症が認められた。

試験終了時の剖検において、胃の潰瘍及びまたは慢性進行性炎症が 6.0 及び 15mg/kg/日投与群雄の各 1 例に、軽度の食道潰瘍が 15mg/kg/日投与群雌 1 例で認められた。15mg/kg/日投与群雌 2 例で、鼻腔レベルIIの呼吸上皮における軽微な嚢胞の増加が認められ、6.0 及び 15mg/kg/日投与群の雌では鼻腔レベルIVである背側鼻道蓋の軽微な嗅上皮変性がやや増加した。これらは検体投与に関連する影響であることが示唆された。

以上の結果から、本剤のイヌに対する 90 日間経口（カプセル）投与による毒性試験における影響として、6.0mg/kg/日投与群の雄に胃潰瘍、雌に鼻部レベルIVにおける嗅上皮の変性が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1.5mg/kg/日であると判断される。

(反復経皮)

7) 21 日間反復経皮投与毒性

ラットを用いた 21 日間反復経皮毒性試験

(資料 SD-1)

試験機関：WIL Research Laboratories, Inc. (米国)

[GLP 対応]

報告書作成年：2002 年

検体の純度： %

供試動物： CrI:CD® (SD) IGS BR 系ラット、1 群雌雄各 10 匹、開始時 9 週齢

投与期間： 21 日間 (2001 年 3 月 15 日～2001 年 4 月 5 日)

投与方法： 投与開始前日に動物の背部を剪毛した。投与開始後は必要に応じて (週 1 回以上) 剪毛した。

検体をトウモロコシ油に希釈して体表面積の約 20%を剪毛した皮膚に注射器を用いて適用液量 2mL/kg (体重) の割合で滴下し、ガラス棒で広げ塗布した。塗布部にはガーゼを当て、その上部をラップで被い、更に不浸透性プラスチックラップで被覆して絆創膏で固定した。毎日 6 時間、連続 21 日間反復して暴露した。暴露終了時に微温水を含ませたペーパータオルで適用部皮膚に残った検体を拭き取った。なお、対照群にはトウモロコシ油のみの同容量を同様の試験方法で塗布した。

用量設定根拠；

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。

試験期間中に 300 及び 1000mg/kg/日の投与群雄に死亡、あるいは切迫屠殺例がみられた。

試験終了時の死亡数を下表に示す。

投与量 (mg/kg/日)		0	30	300	1000
死亡数	雄	0/10	0/10	1/10	3/10
	雌	0/10	0/10	0/10	0/10

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、死亡及び切迫屠殺動物の原因として尿路閉塞がみられ、二次的变化として水腎症が観察された。生存例では泌尿生殖器部の黄色着色が観察された。

皮膚観察所見；週 1 回詳細な身体検査時に適用部位の皮膚所見を観察した。

検体投与に関連する皮膚所見及び発現例数を次表に示す。

(反復経皮)

性別		雄				雌			
投与量 (mg/kg/日)		0	30	300	1000	0	30	300	1000
紅斑	極めて軽微	0/0	3/2	4/4	4/4	0/0	8/5	8/8	6/6
	軽微	0/0	0/0	1/1	1/1	0/0	0/0	1/1	0/0
	重度	0/0	0/0	23/10	20/9	0/0	0/0	21/10	24/10
浮腫	極めて軽微	0/0	0/0	6/6	4/4	0/0	0/0	8/8	0/0
	軽微	0/0	0/0	0/0	5/5	0/0	0/0	1/1	9/9
	中等度	0/0	0/0	14/10	0/0	0/0	0/0	18/10	0/0
	重度	0/0	0/0	5/5	16/9	0/0	0/0	2/2	20/10
亀裂		0/0	0/0	10/7	11/7	0/0	0/0	10/7	18/10
落屑		4/3	13/7	29/10	25/9	4/3	15/7	30/10	30/10
痂皮		0/0	0/0	23/10	20/9	0/0	0/0	21/10	24/10
皮膚剥離		0/0	0/0	18/10	16/9	0/0	0/0	20/10	20/10
アトニー		0/0	0/0	11/9	11/9	0/0	0/0	10/9	10/10
革質化		0/0	0/0	4/4	5/5	0/0	0/0	8/8	10/10
皮下出血		0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1	0/0
潰瘍		0/0	0/0	0/0	2/2	0/0	0/0	0/0	0/0

検体投与に関連する皮膚所見は、30mg/kg/日以上投与群において、紅斑及び落屑が、300mg/kg/日以上において投与群に浮腫、亀裂、痂皮、皮膚剥離、アトニー角質化及び皮下出血が、1000mg/kg/日投与群雄において潰瘍が認められた。

[申請者註] 30mg/kg/日投与群で認められた所見は、極めて軽微な紅斑及び落屑のみであった。これらは検体による軽度な局所刺激による影響と考えられた。しかし関連する全身的な毒性所見はなく、また発生頻度が低く、さらに落屑は対照群においても認められた。従ってこれら 30mg/kg/日投与群でみられた所見は毒性学的に有意な所見ではないと判断される。

体重変化；検体投与1週間前から週1回全ての生存動物の体重を測定した。
試験期間中における生存動物の平均体重 (g) を次表に示す。

(反復経皮)

(単位:g)

性別 投与量 (mg/kg/日)	雄				雌			
	0	30	300	1000	0	30	300	1000
-1週	241	238	237	235	182	179	182	183
0週	290	290	290	289	205	204	204	205
1週	305	307	↓282	↓271	219	219	214	208
2週	325	325	↓287	↓275	231	232	224	225
3週	346	344	↓288	↓280	240	237	230	231

Dannett 検定 ↓: p<0.05 ↓↓: p<0.01、週-1: 投与開始1週間前

検体投与に関連する体重増加抑制が 300 及び 1000mg/kg/日の投与群雄に認められた。

摂餌量; 検体投与1週間前から週1回全生存動物の摂餌量を測定した。
試験期間中の平均摂餌量 (g/ラット/日) を下表に示す。

(単位:g)

性別 投与量 (mg/kg/日)	雄				雌			
	0	30	300	1000	0	30	300	1000
-1~0週	26	25	27	26	19	19	19	19
0~1週	24	23	↓22	↓19	20	19	18	↓17
1~2週	25	25	↓22	24	21	21	21	21
2~3週	26	25	↓23	↓22	20	20	21	22

Dannett 検定 ↓↓: p<0.01、週-1: 投与開始1週間前

検体投与に関連する摂餌量の減少が 300 及び 1000mg/kg/日の投与群雄に認められた。

血液学的検査; 試験終了時(最終検体投与1日後)に全生存動物を対象として、1夜絶食させた後、後大動脈から採血し、以下の項目について測定した。

白血球数、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球ヘモグロビン量(MCH)、平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)、血小板数、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)、網赤血球数、白血球型別百分率、赤血球形態学的検査。

対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

(反復経皮)

性 別 投与量 (mg/kg/日)	雄			雌		
	30	300	1000	30	300	1000
白血球数		↓69	↓63			
赤血球数		↓86	↓79		↓83	↓75
ヘモグロビン量		↓87	↓80		↓85	↓81
ヘマトクリット値		↓87	↓82		↓86	↓81
MCV						↑109
MCH						↑109
血小板数		↑125	↑125			
APTT		↓81	↓74			
好中球		↑290	↑470		↑369	↑300
リンパ球		↓79	↓59		↓60	↓71

Dannett 検定 ↓ : p<0.05 ↑↓ : p<0.01、週-1 : 投与開始1週間前
表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したものを。

300 及び 1000mg/kg/日の投与群雌雄に赤血球、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の低下がみられた。300 及び 1000mg/kg/日の投与群雄では白血球数の低下及び好中球数の増加並びにリンパ球数の低下が認められ、これらの変動は検体適用部位の壊死及び組織学的な二次的炎症反応の発現に起因すると考えられた。また、300 及び 1000mg/kg/日の投与群雄において APTT の減少及び血小板数の増加が認められ、1000mg/kg/日の投与群の雌で赤血球の減少に起因した MCV 及び MCH の増加が認められた。

血液生化学的検査；血液学的検査で使用した血液から得られた血清を用い、以下の項目の測定を行った。

総蛋白質、アルブミン、グロブリン、アルブミン/グロブリン比 (A/G 比)、総コレステロール、総ビリルビン、グルコース、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、γ-グルタミルトランスフェラーゼ (γ-GTP)、尿素窒素、クレアチニン、アルカリホスファターゼ (ALP)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、カルシウム (Ca)、塩素 (Cl)、無機リン (P)、カリウム (K)、ナトリウム (Na)、トリグリセリド
対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

(反復経皮)

性 別 投与量 (mg/kg/日)	雄			雌		
	30	300	1000	30	300	1000
アルブミン		↓76	↓74		↓73	↓73
総蛋白質					↓94	
グロブリン		↑148	↑157		↑130	↑148
A/G 比		↓51	↓47		↓56	↓49
尿素窒素		↑231	↑222		↑176	↑185
クレアチニン					↓50	↓50
ALP		↑187	↑166		↑206	↑266
ALT					↑152	↑148
AST		↑146			↑157	↑150
γ-GTP			↑>200			↑>200
グルコース					↑122	
総コレステロール			↑144			
Ca					↓89	↓92
Cl		↑106	↑104		↑108	↑106
K		↑119				
Na		↑103			↑103	↑104
トリグリセリド					↓56	↓60

Dannett 検定 ↑↓: p<0.05 ↑↓: p<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

300 及び 1000mg/kg/日の投与群雌雄にグロブリン、尿素窒素、ALP、Cl、Na (雄 1000mg/kg では上昇傾向)、AST (雄 1000mg/kg では上昇傾向)、ALT (雄 300、1000mg/kg では上昇傾向) 及びγ-GTP (雌雄 1000mg/kg のみ) の上昇並びにアルブミン、A/G 比、トリグリセリド (雄 300、1000mg/kg では減少傾向) 及び Ca (雄 300、1000mg/kg では減少傾向) の減少が認められた。この Ca の減少は低アルブミン血症の影響であり、真の血清中 Ca 濃度を正確に反映するものではないと考えられた。以上の他変動の見られる項目があったが検体投与に関連するものではないと考えられた。

血清中ホルモン検査；全生存動物を対象として、最終剖検前日に絶食していない無麻酔ラットの外側尾静脈より採血し、TSH、T₃ 及び T₄ を測定して T₃/T₄ 比を計算した。

対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性 別 投与量 (mg/kg/日)	雄			雌		
	30	300	1000	30	300	1000
TSH						↑181
T ₄		↓38				↓69
T ₃				↑155		
T ₃ /T ₄ 比				↑154		↑177

Dannett 検定 ↑↓: p<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

T₄ の減少と T₃ の増加傾向がみられたが、用量反応性がみられず、これらは偶発的と考えられることから検体投与に関連性がないと判断された。

(反復経皮)

尿検査； 試験終了時に全生存動物を対象として、代謝ケージを用いて一夜採尿し、以下の項目の測定を行った。

総尿量、色調、外観、比重、pH、ウロビリノーゲン、尿タンパク、グルコース、ケトン体、ビリルビン、潜血、白血球、亜硝酸塩、沈渣の鏡検。

対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄			雌		
投与量 (mg/kg/日)	30	300	1000	30	300	1000
比重		↑104	↑102			

Dannett 検定 ↑: p<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

300 及び 1000mg/kg/日の投与群雄に比重の上昇がみられた。これらの変化は皮膚の炎症及び壊死あるいは摂餌量の減少に付随する飲水量の減少による生理学的反応によるものと考えられ、検体投与に関連するとは考えられない。

眼科学的検査； 検体投与 1 週間前及び試験終了時に全ての生存動物を検査した。

検体投与に関連のある異常は認められなかった。

臓器重量； 試験終了時に全生存動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比及び対脳重量比を算出した。

副腎、脳、心、肝、腎、脾、精巣上体、精巣、卵巣（及び卵管）、子宮、胸腺、甲状腺

対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別		雄			雌		
投与量 (mg/kg/日)		30	300	1000	30	300	1000
体重			↓78	↓76		↓87	↓89
脳	重量		↓95	↓93		↓95	↓93
	対体重比		↑121	↑121		↑109	
肝	対体重比		↑112	↑125		↑112	↑127
	対脳重量比						↑122
腎	重量		↓91	↓84			
	対体重比		↑115	↑110		↑112	↑116
	対脳重量比						↑111
心	重量		↓85	↓87			
	対体重比		↑108	↑113			↑114
	対脳重量比		↓89				
脾	重量		↓79				↑148
	対体重比			↑119			↑166
	対脳重量比						↑159

(反復経皮)

性 別		雄			雌		
投与量 (mg/kg/日)		30	300	1000	30	300	1000
精巢上体	重 量			↓ 81			
	重 量			↓ 86			
精 巢	対体重比		↑118				
	重 量						↓ 80
子 宮	重 量					↓ 65	↓ 53
	対体重比						↓ 60
	対脳重量比					↓ 69	↓ 58
胸 腺	重 量		↓ 44	↓ 41		↓ 42	↓ 32
	対体重比		↓ 55	↓ 53		↓ 48	↓ 36
	対脳重量比		↓ 46	↓ 45		↓ 44	↓ 34
副 腎	重 量		↑120	↑124			↑170
	対体重比		↑153	↑163		↑ 153	↑191
	対脳重量比		↑125	↑134			↑182
甲状腺	対体重比			↑125		↑133	

Dannett 検定 ↑↓ : p<0.05 ↑↓ : p<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

300 及び 1000mg/kg/日の投与群雄及び/または雌の脳、脾、胸腺及び副腎に検体投与に関連する変動が認められた。脾重量の変動は組織学的検査で認められたリンパ球の枯渇/壊死及び髄外造血による影響と説明でき、検体投与の影響と考えられた。脳重量の低下も検体投与による影響と考えられるが組織学的に説明できなかった。

胸腺では 300 及び 1000mg/kg/日の投与群雌雄で絶対重量及び相対重量の低下がみられたが、これは組織学的に認められたリンパ系の壊死/枯渇に関連した。300 及び 1000mg/kg/日の投与群雌雄における副腎重量及びその臓器重量比の増加は組織学的に認められた空胞変化及び/または髄外造血に対応した。

更に精巢及び精巢上体の重量は 1000mg/kg/日投与群で低下し、子宮及び卵巢の重量は 300 及び/または 1000mg/kg/日の投与群で低下した。

肉眼的病理検査；全ての途中死亡動物、切迫屠殺動物及び試験終了時の全生存動物について剖検を行った。

認められた検体投与に関連する所見及び発現匹数を下表に示す。

性 別		雄			雌		
投与量 (mg/kg/日)		30	300	1000	30	300	1000
適用皮膚	発赤、肥厚、痂皮形成	1/10	9/9	7/7	1/10	4/10	10/10
	脱落皮膚		8/9	7/7		10/10	9/10
胃	暗赤色部		2/9	1/7			3/10
精 囊	小型化		1/9	3/7			
	軟 化		1/9	2/7			
胸 腺	小型化		2/9			3/10	8/10

(反復経皮)

検体投与に関連する肉眼的所見は 300 及び 1000mg/kg/日の投与群雄及びまたは雌における適用部皮膚の痂皮形成、肥厚、発赤等であった。また、胸腺及び精囊の小型化及び胃の糜爛並びに消化管全体に暗赤色内容物の貯留が観察された。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織について病理標本を作成し、検鏡した。

副腎、大動脈、骨及び骨髄（胸骨、大腿骨）、骨髄塗抹標本、脳（前脳、中脳、後脳）、精巣上体、涙腺、眼球及び視神経、消化管（食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸）、ハーダー腺、心、腎、喉頭、肝、肺（気管支を含む）、リンパ節（下顎、腸管膜）、乳腺、鼻腔*、卵巣及び卵管、腓、上皮小体、末梢神経（坐骨神経）、咽頭、下垂体、前立腺、唾液腺（顎下腺）、精囊、骨格筋（大腿直筋）、皮膚、脊髄（頸部、胸部、腰部）、脾、精巣、胸腺、甲状腺、膀胱、子宮及び頸部、膣、肉眼的病変部。

* [申請者註] 本剤は揮発性が高いことから、鼻腔について病理組織学的検査を実施した。

鼻腔を先端から3段階にカット

し、4部分（I～IV）を鏡検した。

検体投与に関連する所見及び発現匹数を下表に示す。

検査動物	性 別		雄			雌		
	投与量 (mg/kg/日)		30	300	1000	30	300	1000
	部 位	病変						
死亡動物	精 囊	腺分泌低下			1/3	—	—	—
	前立腺	腺分泌低下		1/1	2/3	—	—	—
	腎	尿管閉塞		1/1	2/3	—	—	—
		水腎症		1/1	2/3	—	—	—
	胸 腺	リンパ球壊死		1/1	2/3	—	—	—
	皮 膚	剥脱・壊死		1/1	3/3	—	—	—
亜急性炎症			1/1	3/3	—	—	—	
生存動物	皮 膚	剥脱・壊死	3/10	8/9	7/7		10/10	10/10
		角化亢進	8/10	3/9	1/7	8/10	4/10	
		上皮過形成	6/10	9/9	7/7	3/10	10/10	10/10
		亜急性炎症	1/10	9/9	7/7	1/10	10/10	10/10
		浮腫		2/9	6/7		6/10	8/10
		上皮内小胞		3/9	0/7		8/10	
	副腎皮質	空胞化		1/9	6/7			5/10
		髓外造血						7/10
	骨 髄	細胞充実亢進		7/9	7/7		6/10	6/10
	リンパ節	リンパ球枯渇・壊死		2/9	3/7		9/10	10/10
	脾	髓外造血		1/9	6/7	1/10	9/10	10/10
	肝	髓外造血		1/9	2/7	1/10	6/10	10/10
	胸 腺	リンパ球枯渇・壊死		8/9	7/7		9/10	10/10
	前立腺	腺分泌低下		1/9	3/7	—	—	—
精 囊	腺分泌低下		1/9	3/7	—	—	—	
腺 胃	糜爛					1/10	3/10	

（反復経皮）

死亡動物における検体投与に関連する主要な組織学的変化として、300 及び 1000mg/kg/日投与群雄の各 1/10 及び 3/10 例に精囊または前立腺の腺分泌低下及び炎症または腫脹に伴う尿路閉塞並びに水腎症が認められた。これらは早期死因及び衰弱の原因と考えられた。

生存動物における検体投与に関連する主要な組織学的変化は、適用部皮膚、副腎皮質、骨髄、リンパ節、脾、胸腺、腺胃、前立腺及び精囊に認められた。検体投与に直接関連する所見として皮膚の剥脱、壊死、上皮の過形成、亜急性炎症、浮腫及び上皮内小胞が認められた。脱落した皮膚の下層に過形成を伴う再生上皮がみられた。

リンパ組織ではリンパ細胞壊死あるいは枯渇がみられ、これらは胸腺にも観察された。このリンパ球の枯渇・壊死は検体の適用による皮膚変化に伴うストレスに起因する二次的変化と考えられた。骨髄では細胞充実性の亢進、また、脾、肝及び副腎皮質に髄外造血像が観察された。これらの変化は皮膚の炎症及び壊死に対する反応であり、検体の直接的な影響ではなかった。副腎皮質の空胞化及び腺胃の糜爛も皮膚変化に伴うストレスによる二次的変化であると考えられた。

以上の結果から、本剤のラットに対する 21 日間反復経皮投与による影響として、300mg/kg/日以上の投与群雄で死亡、体重増加抑制及び摂餌量の減少がみられ、300mg/kg/日以上の投与群雌雄で血液学的及び血液生化学的検査項目の変動、ならびに胸腺の重量低下等が認められたことから、全身毒性に関する無毒性量は雌雄とも 30mg/kg/日であると判断される。

(90 日反復吸入)

8) 90 日間反復吸入毒性

ラットを用いた 90 日間反復吸入毒性試験

(資料 SI-1)

試験機関：WIL Research Laboratories, Inc. (米国)

[GLP 対応]

報告書作成年：2002 年

検体の純度： %

供試動物： CrI:CD® (SD) IGS BR 系ラット、1 群雌雄各 20 匹 (1 群雌雄 10 匹は 28 日間暴露、他の 1 群雌雄 10 匹は 90 日間暴露)、投与開始時 8 週齢

暴露期間： 90 日間 (2001 年 6 月 20 日～9 月 19 日) 28 日間中間屠殺を含む。

暴露方法：

実際濃度；28 日間暴露期間の平均濃度は 0、5、20 及び 70ppm であり、以降の 90 日間暴露期間の平均濃度は 0、5、21 及び 70ppm であった。

設定濃度；設定濃度は 0、5、20 及び 70ppm とした。なお、対照群として通気のみ暴露群を設けた。

濃度設定根拠；

粒子径分布；蒸気であり粒子径は測定しなかった。

暴露条件；チャンバー容積 2.0m³×4 基、1 群 1 基を使用
チャンバー内通気量 28 日間暴露群の平均通気量は 453～456L/分
90 日間暴露群の平均通気量は 453～455L/分
チャンバー内温度 28 日間暴露群の平均温度は 22～25℃
90 日間暴露群の平均温度は 21～25℃
チャンバー内湿度 28 日間暴露群の平均湿度は 46～61%
90 日間暴露群の平均湿度は 48～61%
検体はバブラー型蒸気発生装置を用いて蒸気化させ、1 日 6 時間、週 5 日間で 28 日間あるいは 90 日間、動物を全身暴露させた。

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。

試験期間中に死亡例は認められなかった。暴露後 70ppm 暴露群雌雄の泌尿生殖器部に湿った黄色物の付着がみられたが、他に検体暴露に関連する臨床所見は認められなかった。

体重変化；検体暴露 1 週間前から週 1 回全動物の個体別体重を測定した。

試験期間中対照群と比べ統計学的有意差の認められた平均体重を次表に示す。

(90日反復吸入)

性別	雄			雌		
	5	20	70	5	20	70
暴露濃度 (ppm)						
測定時						
14日			↓93			
21日			↓93			
35日			↓89			
42日		↓90	↓87			

Dannett 検定 ↓ : p<0.05 ⇓ : p<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

14、21、35 及び 42 日間暴露後に 70ppm 暴露群雄の平均体重は対照群に比較して有意に低下した。

摂餌量； 検体暴露 1 週間前から週 1 回全動物の摂餌量を測定した。
 検体暴露に関連する摂餌量の軽微な減少が暴露 0~7 日及び 28~35 日に 70ppm 暴露群雄でみられた。

血液学的検査； 試験終了時（28 日及び 90 日間検体暴露後）に全動物を対象として、1 夜絶食させた後、後大動脈から採血し、以下の項目について測定した。

白血球数、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球ヘモグロビン量 (MCH)、平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC)、血小板数、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)、白血球型別百分率、赤血球形態学的検査。

28 日間暴露後における対照群に比較して統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄			雌		
	5	20	70	5	20	70
暴露濃度 (ppm)						
項目	検査時					
プロトロンビン時間	28 日					
APTT	28 日					
			↓90			
		↓89	↓88			

Dannett 検定 ↓ : p<0.05 ⇓ : p<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

28 日間暴露後におけるプロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) の短縮が認められたが、90 日間暴露後に影響は認められなかった。これらの変化は検体暴露による影響とは考えられなかった。その他の項目には検体暴露の影響は認められなかった。

血液生化学的検査； 血液学的検査で使用した血液から得られた血清を用い、以下の項目の測定を行った。

総蛋白質、アルブミン、グロブリン、アルブミン/グロブリン比 (A/G 比)、総コレステロール、総ビリルビン、グルコース、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、γ-グルタミルトランスフェラーゼ (γ-GTP)、尿素窒素、クレアチニン、アルカリホスファターゼ (ALP)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、カルシウム (Ca)、塩素 (Cl)、無機リン (P)、カリウム (K)、ナトリウム (Na)

(90日反復吸入)

対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性 別		雄			雌		
暴 露 濃 度 (ppm)		5	20	70	5	20	70
項 目	検 査 時						
総コレステロール	28日			↑155			↑167
	90日			↑156			↑143
総ビリルビン	28日				↑200		
Na	28日						↑101

Dannett 検定 ↑ : p<0.05 ⇧ : p<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

70ppm 暴露群雌雄に総コレステロールの上昇が認められた。雌の総ビリルビン及びナトリウムに変化がみられたが、これらは偶発的であり検体暴露に関連性はないと考えられた。

その他の項目には検体暴露の影響は認められなかった。

眼科学的検査；試験開始前及び試験終了時（28日及び90日間検体暴露後）に全動物を対象として、散瞳剤を点眼後、間接検眼鏡を用いて検査した。
検体投与に関連のある異常は認められなかった。

臓器重量；試験終了時（28日及び90日間検体暴露後）に全生存動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比を算出した。

副腎、脳、心、肝、肺、腎、脾、精巣上体、精巣、卵巣及び卵管、子宮、胸腺、甲状腺及び上皮小体。

暴露 28日及び 90日後において、対照群と比較し統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

暴露 28日後における剖検時（中間屠殺）

性 別		雄			雌		
暴 露 濃 度 (ppm)		5	20	70	5	20	70
肝	対体重比						↑108

暴露 90日後における剖検時

性 別		雄			雌		
暴 露 濃 度 (ppm)		5	20	70	5	20	70
脳	重 量			↓93			↓96
	重 量		↓88	↓90			
心	対体重比						↑112
	重 量						↓83
肝	対体重比			↑115		↑111	↑122

Dannett 検定 ↑↓ : p<0.05 ⇧⇩ : p<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

(90 日反復吸入)

暴露 28 日後の剖検時には 70ppm 暴露群雌において肝重量の対体重比に統計学的に有意な増加が認められた。

暴露 90 日後の剖検時に、20ppm 暴露群雌及び 70ppm 暴露群雌雄の肝重量の対体重比に統計学的有意差が認められた。また、他の 5 及び 20ppm 暴露群においても増加傾向がみられた。

これらの所見には対応する病理組織学的所見が認められなかったことから毒性学的に有害な所見ではないと考えられた。

以上の他、心重量及び副腎重量に変動がみられたが、検体暴露による影響とは考えられなかった。

肉眼的病理検査；試験終了時（28 日及び 90 日間検体暴露後）に全動物について剖検を行った。

検体暴露に関連する肉眼所見は認められなかった。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織について病理標本を作成し、検鏡した。

副腎、大動脈、骨及び骨髄、胸骨、大腿骨、骨髄塗抹標本、脳（前脳、中脳、後脳）、涙腺、眼球及び視神経、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、ハーダー腺、心、腎、喉頭、肝、肺（気管支を含む）、気管、リンパ節（縦隔、気管支）、乳腺、鼻腔*、卵巣及び卵管、脾、上皮小体、末梢神経（坐骨神経）、下垂体、前立腺、唾液腺（顎下腺）、精囊、骨格筋（大腿直筋）、脊髄（頸部、胸部、腰部）、脾、精巣、精巣上体、胸腺、甲状腺、膀胱、子宮及び頸部、膈、肉眼的病変部。

* [申請者註] 本試験は吸入経路による試験であることから、鼻腔について病理組織学的検査を実施した。

鼻腔を 5 段階にカットし、6 部分（レベル I～VI）を鏡検した。

認められた検体投与に関連する所見を下表に示す。

性 別		雄			雌		
		5	20	70	5	20	70
28 日	鼻腔			↑			↑
	嗅上皮変性			↑			↑
90 日	呼吸上皮化生			↑			↑
	鼻腔			↑			↑
	嗅粘膜変性/再生			↑			↑
	嗅上皮変性			↑			↑

↑：出現頻度の上昇

28 日間暴露における主な病理組織学的所見としては 70ppm 暴露群雌雄の鼻腔で嗅上皮細胞の変性及び呼吸上皮化生がみられた。

また、90 日間暴露による主な病理組織学的所見としては 70ppm 暴露群における嗅上皮の変性及び嗅粘膜変性/再生が観察された。

以上の結果から、本剤のラットに対する 28 日間及び 90 日間反復吸入による影響としては、70ppm 暴露群雄で体重増加抑制、70ppm 暴露群雌雄で総コレステロールの上昇及び嗅上皮細胞の変性あるいは呼吸上皮化生がみられたことから無毒性量は雌雄とも 20ppm であると判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス（株）にある。

9) 反復経口投与神経毒性

(反復神経)

試験未実施

(資料 NR-1)

90 日間反復経口投与毒性試験成績及び化学構造からの考察で対応。

ヨウ化メチル (CH_3I) は、既知神経毒性物質と化学構造上類似性はない。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス（株）にある。

（反復遅発性神経）

1 0） 28 日間反復投与遅発性神経毒性

（資料 NR-2）

試験未実施

資料 NA-1 より、急性遅発性神経毒性試験成績を提出する必要がないと認められることから、本試験の提出は不要であると判断した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス（株）にある。

(1年反復経口)

1 1) 1年間反復経口投与毒性及び発がん性

① 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 (資料C-1)

試験機関：WIL Research Laboratories, Inc. (米国)
[GLP 対応]

報告書作成年：2004年

検体の純度： %

供試動物： ビーグル犬、1群雌雄各4匹、開始時6ヶ月齢

投与期間： 12ヶ月間 (2002年7月23日～2003年7月22-23日)

投与方法： 検体をトウモロコシ油に溶解し、ゼラチンカプセルに充填して、0、1.5、6.0及び12mg/kg/日の用量で12ヶ月間にわたって1日1回経口投与した。投与液は毎日調製した。

用量設定根拠；

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日2回観察した。また、検体投与1週間前から計画剖検時まで週1回、詳細な状態を観察した。

12mg/kg/日投与群の雌1例を試験290日(41週)に、また6.0mg/kg/日投与群の雄1例を試験297日(42週)に切迫屠殺した。屠殺前の臨床所見は、口周囲の透明な物質の付着、排便減少、皮膚の弛緩、嘔吐、自発運動の低下、強膜の充血、軟便及び削瘦等であった。その他の全ての動物が計画剖検時まで生存した。6.0及び12.0mg/kg/日投与群の雌雄において投与に関連した排便減少、下痢、嘔吐、過度の流涎、頭部反転動作、自発運動の低下等が認められた。過度の流涎は1.5mg/kg/日投与群においても観察された。

なお、対照群及び全投与群に認められた強膜の充血は、個体間の発生頻度に大きなばらつきがあること、発現の頻度及び程度に用量依存性がないこと、本所見はビーグル犬において一般的に発生率が高く偶発所見と考えられること、さらに眼科学的検査の結果、検体投与に関連する所見は認められなかったことから、本所見は検体投与に関連する影響ではないと判断された。

体重変化；検体投与開始1週間前から週1回全ての生存動物の体重を測定し、平均体重変化量を算出した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた平均体重変化量を次表に示す。

(1年反復経口)
(kg)

性別	雄				雌			
	0	1.5	6.0	12.0	0	1.5	6.0	12.0
投与量 (mg/kg/日)								
検査時								
0-1 週					0.3	0.5	0.3	↓-0.2
1-2 週	0.2	↑0.6	0.2	0.2				
9-10 週	0.4	0.5	0.3	↓-0.1				
12-13 週					-0.1	↑0.3	0.0	-0.1
16-17 週					-0.3	0.0	0.0	↑0.1
21-22 週	0.2	↓-0.2	↓-0.2	0.1				
40-41 週	0.1	↓-0.2	0.2	0.0				

Dannett 検定 ↑ ↓ : p<0.05 ↓ : p<0.01

投与期間中、全投与群において対照群と比較し有意な変動が散見されたが、これらの変化は偶発的であり、または用量反応性がなかったことから、検体投与による影響とは考えられない。なお、試験期間中の平均体重に、検体投与に伴う変化はなかった。

摂餌量； 投与開始 1 週間前から毎日 1 回全ての生存動物の摂餌量を測定し、週間平均値を算出した。

試験 29~30 週の 1.5mg/kg/日投与群雄及び試験 22~23 週の同群雌の平均摂餌量は対照群に比較して有意 (p<0.05) に高い値を示したが、用量反応性が認められなかったことから、これらの変化は検体投与による影響とは考えられない。

血液学的検査； 投与開始 1 週間前、試験 25 週及び最終週 (52 週) に全ての生存動物を対象として、頸静脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。血液試料は抗凝固剤として EDTA カリウムを加えた試験管に採取した。また、凝固能評価項目のための血液試料はクエン酸ナトリウムを加えた試験管に採取した。
白血球数、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球ヘモグロビン量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、血小板数、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)、網状赤血球数、白血球型別百分率、赤血球形態学的検査

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	投与量 (mg/kg/日)	雄			雌		
		1.5	6.0	12.0	1.5	6.0	12.0
項目	検査時						
赤血球数	25 週			↓ 89.3			
MCHC	25 週	↓ 98.9	↓ 98.6	↓ 98.6			
血小板数	25 週			↑ 138			↑ 146
	52 週			↑ 153		↑ 134	↑ 153
APTT	52 週					↓ 88.7	

Dannett 検定 ↑ ↓ : p<0.05 ↑ : p<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したものを。

(1年反復経口)

検体投与に関連する統計学的に有意な血小板数の高値が、6.0mg/kg/日投与群の雌では試験 52 週に、また 12.0mg/kg/日投与群の雌雄では試験 25 及び 52 週に認められた。

その他に検体投与群において赤血球数、MCHC 及び APTT の有意な変動が散見されたが、それらに用量相関性がみられず、しかも他方の性に同様の所見が認められなかったことから、これらの変動は偶発的であり、検体投与には関連しないと考えられた。

血液生化学的検査；血液学的検査と同時期に採取した血液から得られた血清を用い、以下の項目の測定を行った。

総タンパク質 (TP)、アルブミン (Alb)、グロブリン、アルブミン/グロブリン比 (A/G 比)、総ビリルビン (T.Bil)、尿素窒素、クレアチニン、アルカリホスファターゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ、グルコース、総コレステロール (T.Chol)、カルシウム (Ca)、塩素 (Cl)、無機リン、カリウム、ナトリウム、トリグリセリド

対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性 別		雄			雌		
投与量 (mg/kg/日)		1.5	6.0	12.0	1.5	6.0	12.0
項目	検査時						
Alb	25 週			↓83			↓81
	52 週					↓89	↓73
TP	52 週						↓81
A/G 比	25 週						↓73
T.Bil	25 週						↓50
Ca	52 週						↓93
T.Chol	25 週			↑157			
Cl	52 週				↑102		↑103

Dannett 検定 ↑↓ : p<0.05 ⇕⇓ : p<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

検体投与に関連するアルブミン値の有意な減少が、12.0mg/kg/日投与群雌雄において試験 25 週及び/または 52 週時に認められた。また統計学的に有意な A/G 比、総タンパク質及びカルシウム値の低値が 12mg/kg/日投与群雌に試験 25 週時または試験 52 週時にみられた。

総コレステロール値の統計学的に有意な高値が 12.0mg/kg/日投与群雄の試験 25 週時に認められたが、毒性学的な意義は不明であった。

以上の他に対照群と比較し有意な変動が散見されたが、試験前の値に比して用量相関性が認められず、他方の性に同様な変化が認められなかったことから、これらの変動は偶発的であり、検体投与に関連しないと考えられた。

その他の項目には検体投与の影響は認められなかった。

血清ホルモン検査；血液学的検査と同時期に採取した血液から得られた血清を用い、以下の項目の測定を行った。

トリヨードチロニン (T3)、チロキシン (T4)、甲状腺刺激ホルモン (TSH)、リバー S T3

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス（株）にある。

(1年反復経口)

12.0mg/kg/日投与群雌雄でみられた平均 TSH の上昇が検体投与に関連すると考えられたが、これらの値は雌雄 1 例ずつの TSH の上昇によるものであり、また統計学的に有意ではなかった。

尿検査； 血液学的検査と同時期に採取した尿について以下の項目を検査した。
比重、pH、ウロビリノーゲン、尿量、色調、外観、蛋白、糖、ケトン体、ビリルビン、潜血、白血球、亜硝酸塩、沈渣

検体投与に関連のある変化は認められなかった。

眼科学的検査；投与開始 1 週間前、投与期間終了前（試験 51 週）に全ての動物を検査した。

検体投与に関連のある異常は認められなかった。

臓器重量；試験終了時の全生存動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比及び対脳重量比も算出した。

副腎、脳、精巣上体、心、腎、肝及び胆嚢、卵巣、脾、精巣、胸腺、甲状腺及び上皮小体、子宮

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性 別	雄			雌		
	1.5	6.0	12.0	1.5	6.0	12.0
肝	対体重比					
	対脳重量比					
甲状腺/上皮小体	対体重比					

Dannett 検定 ↑ ↓ : p<0.05

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

12.0mg/kg/日投与群の雌及び雄において、肝の対体重比及び/または対脳重量比が統計学的に有意に高い値を示した。これは組織学的検査において認められたグリコーゲン沈着の増加を示唆する肝細胞空胞化の発生の増加が原因であった。また同群の雌において甲状腺/上皮小体の対体重比が統計学的に有意に低い値を示し、これは組織学的検査において認められたコロイドの枯渇に起因した。

その他の項目には検体投与の影響は認められなかった。

肉眼的病理検査；切迫屠殺動物及び投与終了時の全生存動物について剖検を行った。

認められた検体投与に関連する所見及び発現例数を次表に示す。

(1年反復経口)

検査動物	臓器	所見	投与量 (mg/kg/日)					
			雄			雌		
			1.5	6.0	12.0	1.5	6.0	12.0
切迫屠殺動物	食道	肥厚		1/1				1/1
		膨隆域		1/1				1/1
		暗赤色		1/1				1/1
		緑色		1/1				
	顎下腺	硬化		1/1				1/1
	胃	肥厚、暗赤色の変色		1/1				
生存動物	食道	肥厚			1/4			
		変色域			1/4			
	顎下腺	硬化			1/4			
		肥大			1/4			
	胃	肥厚			1/4			

検体投与に関連する所見として、切迫屠殺した 12.0mg/kg/日投与群の雌 1 例及び 6.0mg/kg/日投与群の雄 1 例ならびに計画剖検まで生存した 12.0mg/kg/日群雄 1 例において、食道の肥厚した変色域、胃の肥厚及び顎下腺の硬化及び肥大等が認められた。

他の所見はいずれも自然発生的な変化であり、検体投与によるものではなかった。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、鏡検した。

副腎、大動脈、骨及び骨髄（大腿骨及び胸骨）、脳（大脳レベル 1、大脳レベル 2、小脳及び延髄/橋）、精巣上体、眼球及び視神経、胆嚢、消化管（食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸）、心、腎、喉頭、肝、肺（気管支を含む）、リンパ節（下顎、腸間膜）、鼻腔*、卵巣、膵、末梢神経（坐骨神経）、咽頭、下垂体、前立腺、骨格筋（大腿直筋）、皮膚及び乳腺、脊髄（頸部、胸部、腰部）、脾、精巣、胸腺、甲状腺/上皮小体、気管、膀胱、子宮及び頸部、膈、肉眼的病変部

* [申請者註] 本剤は揮発性が高いことから、鼻腔について病理組織学的検査を実施した。SOPに基づき、鼻腔を 4 段階にカットし、5 段階（レベル I～V）について鏡検した。

認められた主要な所見及び発現例数を次表に示す。

(1年反復経口)

検査動物	臓器	所見	程度	投与量 (mg/kg/日)										
				雄				雌						
				0	1.5	6.0	12	0	1.5	6.0	12			
切迫屠殺動物	食道	潰瘍	重度			1/1							1/1	
	肺	出血	軽度			1/1								
		壊死	軽微			1/1								
		化膿性炎症	中等度											1/1
	重度				1/1									
	顎下腺	粘膜細胞肥大	中等度			1/1								
		分泌低下	中等度											1/1
	胃	粘膜過形成	軽度			1/1								
分泌低下		軽度											1/1	
精巣	精細管変性	軽微			1/1									
生存動物	甲状腺	コロイド枯渇	軽度											1/3
			重度				1/4							
		濾胞細胞肥大	軽微				1/4							
	管腔の残屑		軽度				1/4							1/3
	下垂体前葉	好塩基性細胞過形成	軽微					1/4						1/3
			中等度				1/4							
	精巣	精細管変性	軽微		1/4	1/3	1/4							
			軽度				1/4							
	単細胞壊死	軽微					1/4							
							1/4							
	食道	粘膜過形成	軽度				1/4							
		潰瘍	中等度				1/4							
	顎下腺	粘膜細胞肥大	中等度				1/4							
	胃	底部副細胞過形成	中等度				1/4							
			中等度				1/4							
肝	肝細胞空胞化	軽微										1/4	1/3	
		軽度	1/4			1/3			2/4					
		中等度				2/4	1/4						1/3	

切迫屠殺した 6.0mg/kg/日投与群雄 1 例及び 12.0mg/kg/日投与群雌 1 例では食道の潰瘍形成、顎下腺の粘膜細胞の肥大または分泌低下、ならびに胃粘膜の過形成または分泌低下が認められた。これらの変化は検体の刺激性による二次的所見と考えられた。6.0mg/kg/日投与群雄の 1 例では、肺に出血及び壊死を伴う重度の化膿性炎症及び精巣における精細管変性が認められた。試験終了時まで生存した動物では、12.0mg/kg/日投与群の雌雄各 1 例において甲状腺におけるコロイドの枯渇、濾胞細胞の肥大、管腔の残屑あるいは下垂体前葉における好塩基性細胞の過形成がみられた。但し、下垂体前葉における好塩基性細胞の過形成は対照群の雌 1 例においても認められた。12.0mg/kg/日投与群の雄 1 例では食道の潰瘍形成、顎下腺粘膜細胞の肥大、胃及び食道粘膜の過形成がみられた。これらの変化は検体投与関連性と考えられた。

(1年反復経口)

12.0mg/kg/日投与群動物の肝においてグリコーゲンの蓄積を意味する肝細胞の空胞化が過剰に認められたが、対照群の数例で同様の所見がみられており、肝のグリコーゲン含有量はその動物の生理学的状態に依存して変化することから、この変化は、ストレスまたは食欲不振の二次的所見であり検体の直接的な影響ではない可能性がある。

精細管変性が12.0mg/kg/日投与群雄の2例に、また6.0及び1.5mg/kg/日投与群雄の各1例で認められた。精細管の変性は、時にセルトリ細胞の空胞化を伴う生殖細胞の減少を特徴とした。本所見は用量相関的に発現し、検体投与に関連する可能性があるが、全般的に程度が軽微であったこと、精巣重量の減少が認められなかったこと、および精細管変性はこの種の若齢犬においてかなり一般的に発生することから、毒性学的な意義は不明である。

その他にみられた組織学的所見は、いずれも自然発生的または偶発的であり、検体投与に起因するものとは考えられない。

以上の結果から、本剤のイヌに対する1年間反復経口投与毒性試験における影響として、1.5mg/kg/日以上投与群の動物において認められた、過度の流涎及び検体投与に関連する可能性のある精巣の精細管所見から無毒性量は1.5mg/kg/日であると判断される。

[申請者注] 過度の流涎及び精巣の精細管変性に対する考察を以下に記す。

- 1) 過度の流涎 (excessive salivation) とは、「口周囲の透明な物質 (clear material around the mouth)」(軽度) 及び「過度の涎 (excessive drooling)」(中等度) を指しているが、1.5mg/kg/日投与群では「過度の涎」はほとんどみられず、程度は最小限であった。(各々の発現例数を以下に示す。) またイヌにおいて流涎は条件反射的に起こることが知られており、刺激性を有するヨウ化メチルに対する反射として流涎がみられたと考えられる。以上のことから、1.5mg/kg/日投与群でみられた過度の流涎は毒性学的所見ではないと判断される。

過度の流涎 (口周辺の透明な物質及び過度の涎) の発現例数

(総発現回数/例数)

性別		雄				雌			
		0	1.5	6.0	12.0	0	1.5	6.0	12.0
投与量 (mg/kg/日)									
検査時									
口周辺の透明な物質	週1回	7/3	28/4	27/3	61/3	3/3	15/2	10/3	6/4
	投与前	30/3	90/4	183/4	426/4	2/2	44/4	113/4	225/4
	投与2時間後	21/3	108/4	213/4	259/4	3/3	31/4	81/4	77/4
過度の涎	週1回	0/0	0/0	2/1	3/2	0/0	0/0	0/0	0/0
	投与前	0/0	3/1	53/3	301/4	0/0	0/0	19/3	228/4
	投与2時間後	0/0	2/1	34/3	39/4	0/0	0/0	12/2	15/4

- 2) 精巣の精細管変性はこの種の若齢犬に一般的にみられる所見であり (平均13ヶ月齢のビーグル犬の30%において、生殖細胞の減少等を特徴とした変性所見と関連する精子形成の低下が観察されたと報告されている。Toxicologic pathology 2000, vol 28, 782-787頁)、本試験の1.5mg/kg/日投与群及び6.0mg/kg/日投与群でみられた精細管変性は、程度が軽微かつ片側のみの発生であること、また対応する精巣重量の減少が認められなかったことから、本所見は検体投与による毒性学的所見ではないと判断される。

- ② マウスを用いた飼料混入投与による発がん性試験 (発がん性)
(資料 C-2)
試験機関：WIL Research Laboratories, Inc. (米国)
[GLP 対応]
報告書作成年：2005 年

検体の純度：

供試動物： CrI：CD[®]1 (ICR) 系マウス、1 群雌雄各 50 匹、開始時 6 週齢

投与期間： 18 ヶ月 (2003 年 3 月 11 日～2004 年 9 月 7-13 日)

投与方法： ヨウ化メチル検体をヨウ化メチルとして 0、60、200 及び 600ppm の濃度で飼料に混入し、18 ヶ月間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は毎週 1 回調製した。なお、対照群にはヨウ化メチルを含まない飼料を 600ppm 投与群の飼料中と同量混入させた飼料を同様に摂食させた。
[申請者註]

用量設定根拠；

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；生死を毎日 2 回、一般状態を毎日 1 回観察した。また、検体投与 1 週間前から最終屠殺時まで週 1 回、詳細な状態及び触知可能な腫瘍を観察、記録した。

試験終了時の生存動物数及び死亡率を下表に示す。

投与量 (ppm)		0	60	200	600
生存動物数 (死亡率%)	雄	43/50 (14)	37/47 [*] (21)	41/50 (18)	40/50 (20)
	雌	43/50 (14)	39/47 [*] (17)	42/49 [*] (14)	44/49 [*] (10)

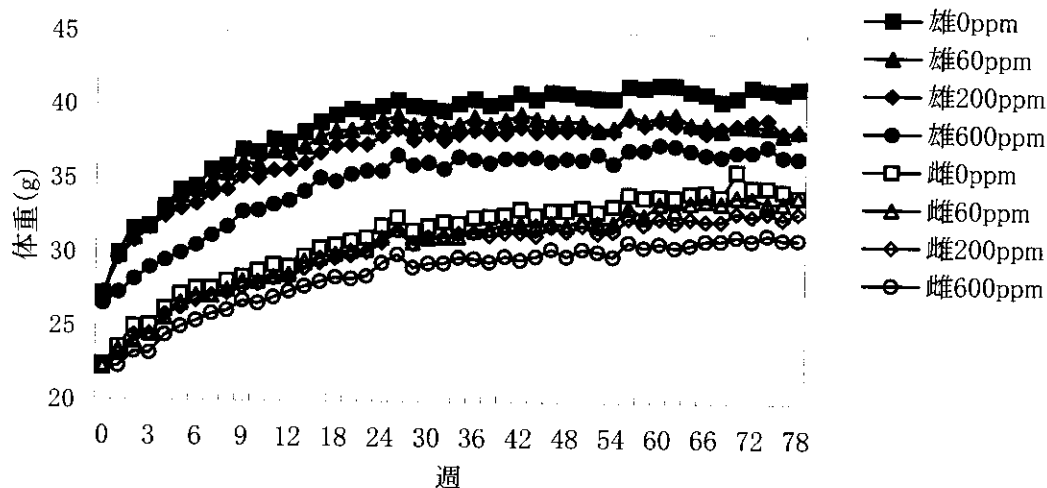
*事故による死亡について補正した。

一般状態、死亡率及び触知可能な腫瘍に、検体投与に関連する影響は認められなかった。

(発がん性)

体重変化；検体投与開始 1 週間前から試験 12 週間後までは週 1 回、その後は 2 週間に 1 回全ての生存動物の体重を測定し、平均体重変化量を算出した。

試験期間中における各試験群雌雄の体重変化を下図に示す。



検体投与に関連した平均体重の減少が 200ppm 以上の投与群雌雄及び 60ppm 投与群雄に認められた。600ppm 投与群雌雄では試験期間を通じて、200ppm 投与群雄では試験 7 週～78 週において、また、200ppm 投与群雌では試験 54 週～76 週において対照群に比較し有意に (P<0.05 または P<0.01) 低値を示した。60ppm 投与群雄の体重は 52～78 週において統計学的に有意な低値が散見された。

試験 0 週から試験 78 週までの試験期間中における体重増加量を下表に示す。

性別	雄				雌			
	0	60	200	600	0	60	200	600
投与量 (ppm)								
体重増加量 (g)	13.9	↓11.6	↓11.2	↓10.1	11.7	11.9	10.8	↓8.9

Dannett 検定 ↑↓ : p<0.01

体重増加量は雄の全投与群及び雌の 200 及び 600ppm 投与群において、ほぼ全投与期間をとおして対照群に比べ統計学的に有意な減少を示した。

摂餌量； 検体投与開始 1 週間前から試験 12 週間までは週 1 回、その後は 2 週間に 1 回、全ての生存動物の個体別摂餌量を測定した。

検体投与に関連する、統計学的に有意な摂餌量の減少が 600ppm 投与群の雌雄、200ppm 投与群の雄において試験期間をとおして認められた。また 60ppm 投与群雌雄においても摂餌量の減少が散見された。

(発がん性)

検体摂取量；飼料中目標検体濃度から各投与群雌雄の検体摂取量を算出した。

投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

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

血液学的検査；最終屠殺時に全ての生存動物を対象として、大静脈から血液を採取し、以下の項目について測定を行った。

白血球数、白血球型別百分率及び絶対数

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性 別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	60	200	600	0	60	200	600
項 目									
好酸球	白血球型別 百分率 (%)	1.4	2.0	↑2.9	2.3	1.6	3.3	2.9	2.4
	絶対数 (個/ μ L)	50	70	↑100	80	50	80	80	60

Dannett 検定 ↑ : p<0.01

白血球数評価項目に、検体投与に関連する影響はみられなかった。

好酸球の白血球型別百分率及び絶対数が 200ppm 投与群の雄において統計学的に有意な上昇を示したが、用量相関性がみられず、しかも雌に同様の所見がなかったことからこの変動は偶発的であり、検体投与には関連しないと考えられた。

血清ホルモン検査；血液学的検査と同時期に採取した血液から得られた血清を用い、以下の項目の測定を行った。

甲状腺刺激ホルモン (TSH)、トリヨードチロニン (T3)、チロキシシン (T4)

血清ホルモン検査の結果を下表に示す。

性 別	雄			雌		
投与量 (ppm)	60	200	600	60	200	600
項 目						
TSH	120	↑153	↑191	161	168	139
T3	99	105	105	95	108	111
T4	97	95	↓70	105	103	97

Dannett 検定 ↑↓ : p<0.05 ↑↓ : p<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したものを。

(発がん性)

甲状腺機能の変化を示唆する検体投与関連性の血清ホルモン値の変動が、全投与群雄にみられた。

TSH の上昇が 200 及び 600ppm 投与群雄において、並びにそれに関連すると考えられる T4 の減少が 600ppm 投与群雄において統計学的有意に認められた。雌では TSH 値は対照群よりも高い傾向を示したが、用量相関性はなかった。T3 に検体投与に関連のある変化は認められなかった。

臓器重量；試験終了時の全生存動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比及び対脳重量比も算出した。

肝、腎、副腎、精巣、精巣上体、卵巣及び卵管、子宮、脾、心、脳、甲状腺及び上皮小体

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性 別		雄			雌		
投与量 (ppm)		60	200	600	60	200	600
体 重	重 量	↓93.0	↓92.5	↓89.1	99.4	95.6	↓90.6
肝	対体重比	↑110.5		↑108.0			
腎	重 量			↓88.7			↓87.9
	対脳重量比			↓90.1			↓90.7
副 腎	重 量					↓87.7	↓81.6
	対脳重量比						↓84.1
精 巢	対体重比	↑111.3	↑111.1	↑121.7	—	—	—
精巣上体	対体重比			↑110.5	—	—	—
脾	対体重比	↑149.7					
心	重 量		↓93.6	↓89.2		↓91.0	↓85.5
	対脳重量比			↓90.5			↓88.5
脳	対体重比	↑106.2	↑106.3	↑110.4			↑106.5
甲状腺/ 上皮小体	重 量	↑234.5	↑237.9	↑233.3	↑208.1	↑191.9	↑189.5
	対体重比	↑252.4	↑257.1	↑266.7	↑212.0	↑200.0	↑212.0
	対脳重量比	↑237.9	↑242.4	↑237.8	↑209.8	↑197.3	↑194.0

Dannett 検定 ↑↓ : p<0.05 ◆◆ : p<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

雌雄の全投与群において、甲状腺/上皮小体の絶対重量及び相対重量が統計学的有意に上昇したが、用量相関性は雄における対体重比のみで認められ、投与群間における差は明らかではなかった。

その他の臓器重量に検体投与に関連する変化は認められなかった。臓器重量に関するいくつかの統計学的有意差は、体重の減少に起因するものであった。

肉眼的病理検査；途中死亡、切迫動物及び投与終了時の全生存動物について剖検を行った。認められた主要な所見及び発現例数を次表に示す。

(発がん性)

検査動物	臓器	所見	投与量 (ppm)							
			雄				雌			
			0	60	200	600	0	60	200	600
途中死亡及び切迫屠殺動物	甲状腺	肥大	0/7	2/13	1/9	0/10	0/8	1/11	0/8	0/6
最終屠殺動物	甲状腺	肥大	0/43	0/37	2/41	8/40	1/42	2/39	3/42	5/44

検体投与に関連する所見として、甲状腺の肥大が全投与群において途中死亡動物及び最終屠殺動物の一部の動物に認められた。

他の所見はいずれも自然発生的及び/または偶発的な所見であり、検体投与によるものではないと考えられた。

病理組織学的検査; 対照群及び600ppm投与群の途中死亡動物及び最終屠殺動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、鏡検した。但し、甲状腺、食道、咽頭、胃、唾液腺及び下垂体並びに子宮(雌動物のみ)は全ての動物を対象として鏡検した。なお、骨髄塗沫標本は死亡動物では作製しなかった。

副腎、大動脈、骨及び骨髄(大腿骨及び胸骨)、骨髄塗沫標本、脳(大脳レベル1*、大脳レベル2*、小脳及び延髄/橋)、凝固腺、精巣上体、眼球及び視神経、胆嚢、消化管(食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸)、心、腎、喉頭、肝、肺(気管支を含む)、リンパ節(下顎、腸間膜)、乳腺(雌のみ)、鼻腔**、卵巣及び卵管、腓、末梢神経(坐骨神経)、下垂体、前立腺、咽頭、唾液腺(下顎腺)、精嚢、骨格筋(大腿直筋)、皮膚、脊髄(頸部、胸部、腰部)、脾、精巣、胸腺、甲状腺(及び存在する場合は上皮小体)、気管、膀胱、子宮及び頸部、膣、肉眼的病変部

*大脳を、視交差が含まれる部分(レベル1)及び下垂体より後方部分、海馬及び間脳を含む部分(レベル2)にカットし、各々を鏡検した。

** [申請者註]本剤は揮発性が高いことから、鼻腔について病理組織学的検査を実施した。鼻腔を先端から3段階にカットし、2部分(レベルI及びレベルIII)を鏡検した。

[非腫瘍性病変]

認められた主要な非腫瘍性病変を表1に示す。

検体投与に関連した所見が甲状腺及び上部消化管に認められた。

甲状腺においてコロイドの増加、細胞質空胞化、濾胞細胞における過形成が全投与群の雌雄において認められた。コロイドの増加は多量のコロイドにより膨満した濾胞を特徴とした。この所見は対照群の少数の動物においても認められたが、頻度及び/または程度の増大は用量相関性を示した。細胞質空胞化は濾胞上皮細胞と推定され、甲状腺濾胞間の細胞巣における細胞質内空胞化を特徴とし、コロイドを欠く変性した甲状腺濾胞を意味すると考えられた。濾胞細胞における過形成には2種類が観察され、任意に「濾胞上皮細胞の過形成」と「濾胞細胞過形成」という名称を使用した。「濾胞上皮細胞の過形成」は、甲状腺濾胞間の細胞巣に認められた。一方「濾胞細胞過形成」は、濾胞を形成する上皮細胞の細胞数増加を意味し、その濾胞にはしばしば変色した(灰色の)コロイドが観察された。変色の意味及び、変色したコロイド(発がん性)が過形成した上皮の濾胞に限られる意味は不明である。双方の過形成において病巣は小

(発がん性)

さく、程度は軽微であり、例え多発性であっても甲状腺全体の1~3%以下を占めるのみであった。これらの所見は雌の対照群においても観察されたが、投与群において程度及び頻度の増加の傾向がみられ、特に雌において顕著であった。甲状腺に認められた主要な所見を下表に示す。

性 別		雄				雌				
投与群 (ppm)		0	60	200	600	0	60	200	600	
臓 器	所見	検査動物数				検査動物数				
		50	50	50	50	50	50	50	50	
甲状腺	コロイド増加	軽微	3	16	19	25	7	30	22	25
		軽度	0	12	16	17	1	4	9	10
		中等度	0	0	2	2	0	1	0	1
		合計	3	28	37	44	8	35	31	36
		MW	-	+	+	+	-	+	+	+
		F	-	*	*	*	-	*	*	*
	細胞質空胞化	軽微	0	9	20	13	0	15	11	11
		軽度	0	3	2	2	0	0	3	1
		合計	0	12	22	15	0	15	14	12
		MW	-	+	+	+	-	+	+	+
		F	-	*	*	*	-	*	*	*
		濾胞上皮細胞過形成	軽微	0	2	1	7	1	1	5
	軽度		0	2	1	1	0	1	0	0
	合計		0	4	2	8	1	2	5	5
	MW		-	+	-	+	-	-	-	-
	F		-	-	-	*	-	-	-	-
	濾胞細胞過形成		軽微	0	1	3	6	1	18	17
		軽度	0	0	0	0	0	7	4	3
		中等度	0	0	0	0	0	0	1	1
		合計	0	1	3	6	1	25	22	26
MW		-	-	-	+	-	+	+	+	
F		-	-	-	*	-	*	*	*	

MW = Mann-Whitney U 検定 + : p<0.05、F = Fisher 直接検定 * : p<0.05
 本統計検定は同研究所で2008年に追加実施した

(発がん性)

[申請者註]

「濾胞上皮細胞過形成」と「濾胞細胞過形成」を合算して統計検定を行った結果を下表に示す。所見名は「濾胞上皮細胞過形成」とした。

性別		雄				雌				
投与群 (ppm)		0	60	200	600	0	60	200	600	
臓器	所見	検査動物数				検査動物数				
甲状腺	濾胞上皮細胞過形成	軽微	0	3	4	11	1	18	19	23
		軽度	0	2	1	1	0	8	4	3
		中等度	0	0	0	0	0	0	1	1
		合計	0	5	5	12	1	26	24	27
		MW	-	+	+	+	-	+	+	+
		F	-	-	-	*	-	*	*	*

MW = Mann-Whitney U 検定 + : p<0.05, F = Fisher 直接検定 * : p<0.05 (申請者実施)

上部消化管（咽頭、食道及び前胃）の角化亢進が 200 及び 600ppm 投与群の雌雄において認められたが、これらは扁平上皮部分に限局していたため、全身毒性の徴候ではなく、混餌投与による餌の局所通過時における直接的な刺激によるものと考えられた。60ppm 投与群にみられたこれらの所見は、対照群でみられた頻度及び程度が同等であったことから、偶発的または背景データの範囲内であると考えられた。

下垂体における好塩基細胞の肥大が全投与群雌雄でみられたが、雄では対照群においても高頻度で認められており、雌における本所見の増加の意義は不明であった。精巣における精細管の変性及び間細胞の過形成、精囊における分泌亢進並びに精巣上部における管腔の残屑が対照群に比して 600ppm 投与群において低頻度に認められたが、これらの所見と検体投与との関連性及び毒性学的意義は不明であった。

その他にみられた所見は自然発生的及び/または偶発的であり、検体投与との関連性はなかった。

[腫瘍性病変]

認められた全ての腫瘍性病変を表 2 に示す。

また統計学的有意差のみられた項目を以下に示す。

投与量 (ppm)			0	60	200	600	用量相関の傾向
組織	所見	性別					
甲状腺	濾胞細胞腺腫/癌の合計	雄	0/50	0/50	1/50	3/49	↑
子宮頸部	線維腫	雌	0/49	1/50	0/47	3/50	↑

片側傾向検定 ↑ : p<0.025

(発がん性)

甲状腺濾胞細胞の腺腫/癌の合計発生頻度が統計学的に有意な用量相関性を示したが、各投与群と対照群との比較では統計学的有意差がみられなかった。本所見は 600ppm 投与群の雄のみ投与に関連すると考えられた。また子宮頸部の線維腫の発生が統計学的に有意な用量相関性がみられたが、子宮及び/又は子宮頸部の線維腫の発生頻度は低く、各投与群と対照群との比較では統計学的有意差を示さなかった。

これらの所見は限局的で線維性結節が特徴的であり、細胞分裂活性はなく、発達分化の末期である像と示唆された。また検体と子宮及び頸部における線維腫誘発の関連性に生物学的に妥当なメカニズム及びその前がん病変はなかった。従って、本腫瘍は自然発生的及び/または偶発的所見であり、投与に関連しないと判断された。その他に検体投与に関連する腫瘍の発生はなかった。

以上の結果から、本剤のマウスに対する 18 ヶ月間飼料混入投与による発がん性試験における影響としてみられた甲状腺における臓器重量の上昇、肥大、コロイドの増加、細胞質空胞化、濾胞細胞の過形成及び腺腫/癌、下垂体における好塩基細胞の肥大は、ヨウ素に依存する甲状腺ホルモンの恒常性の変動及びその結果生じる慢性的な TSH の上昇に関連すると考えられた。また上部消化管の角化亢進は局所刺激性の結果であると判断された。全投与群において生存率に影響がみらなかったことから、非腫瘍性(全身毒性)の無毒性量は雌雄とも 600ppm (雄 84mg/kg/日、雌 100mg/kg/日) であると判断された。また、600ppm 投与群雄の甲状腺において濾胞細胞腺腫及び癌がみられたことから、腫瘍性の無毒性量は雄で 200ppm (28mg/kg/日)、雌で 600ppm (100mg/kg/日) と判断された。

[申請者註]

60ppm 以上の投与群雄及び 200ppm 以上の投与群雌で認められた体重増加抑制及び、60ppm 以上の投与群雌雄で認められた甲状腺への影響等から、非腫瘍性の無毒性量は 60ppm (雄 8mg/kg/日、雌 10mg/kg/日) 未満であると考えられた。

(発がん性)

表1 [非腫瘍性病変]

性別		雄				雌				
投与群 (ppm)		0	60	200	600	0	60	200	600	
臓器	所見	検査動物数								
		50	50	50	50	50	50	50	50	
咽頭	角化亢進	軽微	0	3	11	24	1	5	15	26
		軽度	1	0	0	2	0	0	1	5
食道	角化亢進	軽微	3	3	25	31	0	5	27	39
		軽度	0	1	3	7	0	0	0	6
胃 (無腺部)	角化亢進	軽微	5	10	30	32	17	17	32	31
		軽度	0	1	2	6	2	3	2	5
甲状腺	コロイド 増加	軽微	3	16	19	25	7	30	22	25
		軽度	0	12	16	17	1	4	9	10
		中等度	0	0	2	2	0	1	0	1
	細胞質空胞化	軽微	0	9	20	13	0	15	11	11
		軽度	0	3	2	2	0	0	3	1
	濾胞上皮細胞 過形成	軽微	0	2	1	7	1	1	5	5
		軽度	0	2	1	1	0	1	0	0
	濾胞細胞 過形成	軽微	0	1	3	6	1	18	17	22
		軽度	0	0	0	0	0	7	4	3
		中等度	0	0	0	0	0	0	1	1
下垂体	好塩基細胞 肥大	軽微	36	11	5	44	11	30	28	34
		軽度	1	0	0	0	2	0	0	1
精巣	精細管変性	軽微	20	0	0	8	—	—	—	—
		軽度	4	1	2	4	—	—	—	—
		中等度	2	0	0	2	—	—	—	—
		重度	1	0	0	0	—	—	—	—
	間細胞過形成	軽微	20	3	2	18	—	—	—	—
		軽度	13	2	0	5	—	—	—	—
精囊	分泌亢進	軽度	7	3	3	2	—	—	—	—
		中等度	5	3	2	1	—	—	—	—
精巣上体	管腔の残骸	軽微	14	2	1	4	—	—	—	—
		軽度	1	1	0	2	—	—	—	—
		中等度	1	0	0	0	—	—	—	—

甲状腺を除いて統計検定未実施

甲状腺については病理組織学的検査 [非腫瘍性病変] の項に示した。

(発がん性)

表2 [腫瘍性病変]

検査動物	性 別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	60	200	600	0	60	200	600
	組 織	所 見								
途中死亡	脳	髄膜肉腫 (M)	0/7	0/13	0/9	1/10	0/8	0/11	0/8	0/6
	心	肉腫 (M)	1/7	0/13	0/9	0/10	0/8	0/11	0/8	0/6
	肝	肝細胞腺腫 (B)	1/7	0/13	0/9	0/10	0/8	0/11	0/8	0/6
		神経内分泌細胞腫瘍 (M)	0/7	0/13	0/9	0/10	1/8	0/11	0/8	0/6
	肺	細気管支 肺癌 (M)	0/7	1/13	0/9	0/10	1/8	0/11	0/8	1/6
		細気管支 肺腺腫 (B)	1/7	1/13	0/9	0/10	1/8	1/11	1/8	0/6
		細気管支 肺腺腫 (B) 多発性	1/7	0/13	0/9	0/10	0/8	0/11	0/8	0/6
	乳 腺	癌 (M)	NA	NA	NA	NA	0/5	0/2	1/5	0/2
	下垂体前葉	腺腫 (B)	0/7	0/13	0/8	0/10	1/8	0/11	0/8	0/6
	胃 (腺部)	神経内分泌細胞腫瘍 (M)	0/7	0/13	0/9	0/10	1/8	0/11	0/8	0/6
	甲状腺	濾胞細胞腺腫 (B)	0/7	0/13	0/9	0/9	1/8	0/11	0/8	0/6
	子 宮	子宮内膜間質ポリープ (B)	—	—	—	—	1/8	0/11	0/8	0/6
		平滑筋腫 (B)	—	—	—	—	1/8	1/11	0/8	0/6
		線維腫 (B)	—	—	—	—	0/8	1/11	0/8	0/6
	子宮頸	良性顆粒細胞腫 (B)	—	—	—	—	0/7	0/11	1/8	0/6
		平滑筋腫 (B)	—	—	—	—	0/7	0/11	1/8	0/6
		線維腫 (B)	—	—	—	—	0/7	1/11	0/8	0/6
	全身性	悪性リンパ腫 (M)	NA	1/1	NA	3/3	2/5	1/5	1/5	1/1
		血管肉腫 (M)	NA	0/1	NA	0/3	1/5	2/5	0/5	0/1
		顆粒球性白血病 (M)	NA	0/1	NA	0/3	0/5	0/5	1/5	0/1
		血管腫 (B)	NA	0/1	NA	0/3	2/5	0/5	1/5	0/1
		組織球性肉腫 (M)	NA	0/1	NA	0/3	0/5	2/5	2/5	0/1
	骨	骨肉腫 (M)	0/7	0/13	0/8	0/10	1/1	NA	NA	NA
全動物	副腎皮質	腺腫 (B)	0/50	0/14	0/11	1/50	0/50	0/12	0/8	0/50
		A 細胞腺腫 (B)	0/50	0/14	0/11	1/50	0/50	0/12	0/8	0/50
	大腿骨	骨肉腫	0/48	0/13	0/9	0/49	0/50	1/12	0/8	0/50
	脳	髄膜肉腫 (M)	0/50	0/13	0/9	1/50	2/50	0/11	0/8	0/50
	盲 腸	肉腫 (M)	0/48	0/13	0/8	0/49	0/49	0/8	0/6	1/50
	心	肉腫 (M)	1/50	0/13	0/9	0/50	0/50	0/11	0/9	0/50
	ハーダー腺	腺腫 (B)	0/1	0/1	0/1	1/1	0/1	1/5	0/1	0/3
	肝	肝細胞腺腫 (B)	2/50	4/19	2/13	4/50	1/50	0/12	0/10	0/50
		肝細胞癌 (M)	0/50	1/19	0/13	1/50	0/50	0/12	0/10	0/50
		神経内分泌細胞腫瘍 (M)	0/50	0/19	0/13	0/50	1/50	0/12	0/10	0/50
	肺	細気管支 肺癌 (M)	2/50	2/15	1/13	1/50	2/50	3/15	0/10	3/50
		細気管支 肺腺腫 (B)	7/50	2/15	1/13	2/50	8/50	2/15	2/10	5/50
		細気管支 肺癌 (M) 多発性	0/50	0/15	0/13	1/50	0/50	0/15	0/10	0/50
		細気管支 肺腺腫 (B) 多発性	3/50	0/15	0/13	0/50	1/50	0/15	0/10	0/50

Peto 解析 有意差なし

注) (B) : 良性腫瘍 (M) 悪性腫瘍

数値は動物数 : 所見の認められた動物数/検査動物数

(発がん性)

表2 「腫瘍性病変」 (続き)

検査動物	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	60	200	600	0	60	200	600
	組織	所見								
全動物	鼻腔レベルIII	ポリープ (B)	1/50	0/13	0/9	0/50	0/50	0/11	0/8	0/50
	乳 腺	癌 (M)	NA	NA	NA	NA	0/36	0/3	1/5	0/31
		腺癌 (B)	NA	NA	NA	NA	1/36	0/3	0/5	0/31
	卵 巢	良性黄体腫 (B)	—	—	—	—	0/50	0/42	0/41	1/49
		良性顆粒膜細胞腫 (B)	—	—	—	—	1/50	1/42	0/41	0/49
		嚢腺腫 (B)	—	—	—	—	0/50	0/42	1/41	0/49
		悪性顆粒膜細胞腫 (M)	—	—	—	—	0/50	0/42	0/41	1/49
	子 宮	子宮内膜間質ポリープ (B)	—	—	—	—	9/50	4/50	4/50	3/50
		子宮内膜間質ポリープ (B) 多発性	—	—	—	—	0/50	0/50	0/50	1/50
		平滑筋腫 (B)	—	—	—	—	8/50	4/50	4/50	3/50
		扁平上皮癌 (M)	—	—	—	—	0/50	1/50	0/50	0/50
		子宮内膜間質肉腫 (M)	—	—	—	—	0/50	0/50	0/50	1/50
		線維腫 (B)	—	—	—	—	0/50	1/50	0/50	1/50
	子宮頸部	良性顆粒細胞腫 (B)	—	—	—	—	1/49	0/50	1/47	2/50
		扁平上皮癌 (M)	—	—	—	—	1/49	1/50	0/47	0/50
		平滑筋腫 (B)	—	—	—	—	0/49	1/50	3/47	1/50
		子宮内膜間質腫瘍 (B)	—	—	—	—	0/49	0/50	0/47	1/50
		子宮内膜間質肉腫 (M)	—	—	—	—	0/49	0/50	1/47	1/50
		線維腫 (B)	—	—	—	—	0/49	1/50	0/47	3/50
	膣	肉腫 (M)	—	—	—	—	0/50	0/50	0/50	1/50
	下垂体前葉	腺腫 (B)	0/49	0/13	0/8	0/49	1/48	0/49	1/49	0/50
	胃 (無腺部)	扁平上皮癌 (M)	0/49	0/50	0/50	1/49	0/50	0/50	0/50	0/50
		扁平上皮乳頭腫 (B)	0/49	0/50	1/50	0/49	0/50	0/50	0/50	0/50
	胃 (腺部)	神経内分泌細胞腫瘍 (M)	0/50	0/50	0/50	0/50	1/50	0/50	0/50	0/47
	甲状腺	濾胞細胞腺腫 (B)	0/50	0/50	1/50	2/49	1/50	0/50	0/50	1/50
		濾胞細胞癌 (M) 多発性	0/50	0/50	0/50	1/49	0/50	0/50	0/50	0/50
	全身性	悪性リンパ腫 (M)	1/4	1/2	1/4	3/5	3/12	1/10	3/9	2/6
		血管肉腫 (M)	3/4	1/2	2/4	1/5	2/12	3/10	1/9	2/6
		顆粒球性白血病 (M)	0/4	0/2	0/4	0/5	0/12	0/10	1/9	0/6
		血管腫 (B)	0/4	0/2	0/4	1/5	4/12	0/10	1/9	1/6
組織球性肉腫 (M)		0/4	0/2	1/4	0/5	4/12	6/10	3/9	3/6	
骨	骨肉腫 (M)	NA	NA	NA	NA	1/1	NA	NA	NA	
軟部組織 (腹部)	骨肉腫 (M)	NA	NA	NA	NA	NA	1/1	NA	NA	

Peto 解析 有意差なし

注) (B) : 良性腫瘍 (M) 悪性腫瘍

数値は動物数 : 所見の認められた動物数/検査動物数