

II. 安全性に係る試験の概要

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

1. 動物体内運命試験

(1) 雄ラットを用いた動物体内運命試験

① 吸収

a. 血中濃度推移

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

薬物動態学的パラメータは表1に示されている。

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

表1 薬物動態学的パラメータ

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

b. 吸収率

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

¹ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ）。

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

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

② 体内分布

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

主要組織の残留放射能濃度は表2に示されている。

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

表2 主要組織の残留放射能濃度 (µg/g)

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

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

²⁾ : 投与168時間後。

③ 代謝物同定・定量

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

尿中代謝物の分析結果は表 3 に示されている。

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

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

(参照 2)

表 3 単回経口投与及び全身吸入暴露による尿中の代謝物 (%TAR)

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

+ : 有

④ 排泄

a. 排泄①

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

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

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

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

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

表 4 尿及び糞中における排泄半減期 (時間)

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

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

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

※：ケージ洗浄液を含む。

b. 排泄②

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

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

本試験では、Carbo-Sorb E を用いたトラップにより捕集率が改善され、 CO_2 を経由する排泄が正確に評価された。 CO_2 はヨウ化メチルの主要排泄経路であると考えられた。また、ヨウ化メチルは両投与経路とも 12 時間以内にほとんど排泄された。

本試験で得られた投与後 48 時間の経口投与における総回収率は、1.0 mg/kg 体重投与群で 78.8~131%TAR (平均 105%TAR)、35 mg/kg 体重投与群で 81.0~160%TAR (平均 124%TAR) であった。また、全身吸入暴露では、21 ppm 投与群で 93.0~121%TAR (平均 105%TAR)、209 ppm 投与群で 77.6~112%TAR (平均 91.4%TAR) であった。本試験における尿中及び糞中への排泄は排泄① [(1)④a] 中に採集したデータとほぼ同様であることから、今回得られた CO_2 を経由する排泄により排泄①で正確に評価できなかった低回収率の要因が明らかに

された。全ての投与群において炭酸ガスが主要排泄経路であった。(参照 2)

表 6 呼気中への排泄量 (%TAR) 及びその半減期 (時間)

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

表 7 尿、糞等の回収率及び総回収率 (%TAR)

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

※：ケージ洗浄液を含む。

(2) 雌ラットを用いた動物体内運命試験

① 吸収

a. 血中濃度推移

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

薬物動態学的パラメータは表 8 に示されている。

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

表8 薬物動態学的パラメータ

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

b. 吸収率

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

② 体内分布

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

主要組織の残留放射能濃度は表 9 に示されている。

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

表9 主要組織の残留放射能濃度 (µg/g)

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

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

2) 投与 168 時間後。

③ 代謝物同定・定量

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

尿中代謝物の分析結果は表 10 に示されている。

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

主要代謝経路は、グルタチオン抱合又はその関連化合物とのメチル化反応であると考えられた。B はさらに C へ代謝され、最終的に CO₂ へと代謝されると考えられた。経口及び全身の暴露経路によるヨウ化メチルの代謝に顕著な差はなかった。(参照 3)

表 10 単回経口投与及び全身吸入暴露による尿中の代謝物

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

+ : 有、* : n=2、** : n=3、*** : n=1

④ 排泄

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

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

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

表 11 尿、糞及び炭酸ガス中における排泄半減期（時間）

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

表 12 尿、糞、組織等の回収率及び総回収率 (%TAR)

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

※：ケージ洗浄液を含む。

2. 植物体内運命試験

(1) トマト

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

捕集装置に回収された揮発性放射能が表 13 に示されている。

回収された放射能は、11 日間で処理量の大部分 (87.1~94.3%TAR) が回収された。また、試験期間を通じて全ての植物体試料中の親化合物は検出限界未満であった。移植後 4 週間の対照区試料に放射能が検出され、この植物体における ¹⁴C 残留物は処理土壌から大気中に放出された ¹⁴CO₂ が吸収された結果と考えられた。これら対照区の微量の放射能は試験結果に影響を与えるものではなかった。

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

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

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

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

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

表 13 捕集装置に回収された揮発性放射能 (%TRR)

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

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

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

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

2: クエン酸、酒石酸、りんご酸等の通常の植物に含まれる酸類

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

表 15 成熟果実搾りかすにおける放射能の成分画分への分布

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

PES: 抽出後固体成分

(2) いちご

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

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

捕集装置に回収された揮発性放射能が表16に示されている。

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

各試料の総残留放射能濃度及び親化合物濃度が表17に示されている。

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

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

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

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

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

表16 捕集装置に回収された揮発性放射能（%TAR）

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

表 17 各収穫期のいちご各部位における総残留放射濃度及び親化合物濃度

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

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

表 18 いちごの HPLC 分離によって得られた極性画分の放射能性状

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

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

²⁾ : クエン酸、酒石酸、りんご酸等の通常の植物に含まれる酸類

³⁾ : 塩基性化合物

表 19 果実 PES における放射能の成分画分への分布

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

PES : 抽出後固体成分

(3) だいこん

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

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

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

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

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

表20 各試料中の残留放射能分布 (mg/kg)

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

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

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

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

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

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

(2) 土壌吸着試験

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

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

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

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

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

(2) 水中光分解試験 (緩衝液)

¹⁴C-ヨウ化メチルを pH 5 (酢酸緩衝液) に 11 mg/L となるように溶解し、25°C でキセノンランプ (393 W/m²、波長範囲：290~750 nm) を 15 日間照射し、水中光分解試験が実施された。

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

(3) 水中光分解試験 (自然水)

¹⁴C-ヨウ化メチルをろ過滅菌した自然水 (pH 8.0、池水、米国オハイオ州) に 10 mg/L となるように加えた後、25°C でキセノンランプ (300 W/m²、波長範囲：290~750 nm) を 19 日間連続照射し、水中光分解試験が実施された。

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

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

(4) 嫌気的水中運命試験

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

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

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

5. 土壌残留試験

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

推定半減期は表 21 に示されている。（参照 12）

表 21 土壌残留試験成績（推定半減期）

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

※容器内試験で 99.5%標準品、圃場試験で液剤を使用

6. 作物残留試験

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

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

表 22 食品中より摂取されるヨウ化メチルの推定摂取量

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

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

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

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

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

7. 一般薬理試験

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

表 24 一般薬理試験概要

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

注：溶媒は全てコーン油が用いられた。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

ヨウ化メチル原体を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 25 に示され

ている。(参照 15~18)

表 25 急性毒性試験概要(原体)

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

注：急性経口投与毒性試験の溶媒はコーン油が用いられた。

(2) 急性神経毒性試験(ラット)

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

各暴露群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

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

雄とも 25 ppm であると考えられた。(参照 19)

表 26 急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

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

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

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

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

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

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

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

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

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

表 27 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

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

(2) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）

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

表 28 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表 29 に示されている。

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

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

² 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

表 29 90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

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

（3）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

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

各投与群で認められた毒性所見は表 30 に示されている。

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

表 30 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

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

（4）21 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）

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

各投与群で認められた毒性所見は表 31 に示されている。

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