

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
呼吸 ・ 循環 器系 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

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） ・α2-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。

本試験において、30 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で角化亢進及び上皮過形成等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 30 mg/kg 体重未満であると考えられた。(参照 26)

表 31 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡 (3 例) ・潰瘍 ・GGT 増加 ・脾比重量増加 ・精巣、精巣上体比重量低下 	<ul style="list-style-type: none"> ・MCV、MCH 増加 ・GGT 増加 ・Cre、カルシウム減少 ・Glob、BUN、ALP、ALT、AST、クロール及びナトリウム増加 ・脾比重量増加
300 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡 (1 例) ・浮腫、亀裂、痂皮、皮膚剥脱、アトニー角質化、皮下出血 ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・WBC、RBC、Hb、Ht 及び Lym 減少 ・PLT 及び Neu 増加 ・APTT 短縮 ・Glob、BUN、ALP、クロール、ナトリウム及び AST 増加 ・Alb 及び A/G 比減少、TG 減少傾向 ・ALT 増加傾向 ・脳及び副腎比重量増加 ・胸腺比重量低下 ・痂皮形成、肥厚、発赤 ・胸腺及び精囊の小型化 ・胃の糜爛 ・精囊又は前立腺の腺分泌低下、炎症、腫脹に伴う尿路閉塞、水腎症 (死亡動物) 	<ul style="list-style-type: none"> ・浮腫、亀裂、痂皮、皮膚剥脱、アトニー角質化、皮下出血 ・RBC、Hb、Ht 及び Lym 減少 ・Neu 増加 ・Alb、A/G 比及び TG の減少 ・副腎比重量増加 ・子宮及び卵巣比重量低下 ・痂皮形成、肥厚、発赤
30 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・皮膚の剥脱・壊死、角化亢進、上皮過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・角化亢進、上皮過形成

(5) 90 日間亜急性吸入毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた全身吸入 (原体: 0、5、20 及び 70 ppm) 暴露による 90 日間亜急性吸入毒性試験が実施された。

各暴露群で認められた毒性所見は表 32 に示されている。

本試験において、70 ppm 暴露群の雌雄で嗅上皮細胞の変性、呼吸上皮化生等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 20 ppm であると考えられた。(参照 27)

表 32 90 日間亜急性吸入毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

暴露群	雄	雌
70 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・T.Chol 増加 ・嗅上皮細胞の変性、呼吸上皮化生、嗅粘膜変性/再生 	<ul style="list-style-type: none"> ・T.Chol 増加 ・嗅上皮細胞の変性、呼吸上皮化生、嗅粘膜変性/再生
20 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、1.5、6.0 及び 12 mg/kg 体重/日）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 33 に示されている。全ての動物が投与期間終了まで生存した。

本試験において、6.0 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で過度の流涎等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 1.5 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 28）

表 33 1 年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
12 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・PLT 増加 ・Alb 減少 ・肝比重量増加 ・食道肥厚、胃肥厚、顎下腺の硬化/肥厚 ・甲状腺コロイド枯渇、甲状腺ろ胞細胞の肥大、甲状腺管腔の残屑、下垂体前葉好塩基性細胞過形成 ・食道の潰瘍形成、顎下腺粘膜細胞肥大、胃・食道粘膜過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・Alb、A/G 比、TP 及びカルシウム減少 ・肝比重量増加 ・甲状腺/上皮小体比重量低下 ・甲状腺コロイド枯渇、甲状腺ろ胞細胞の肥大、甲状腺管腔の残屑、下垂体前葉好塩基性細胞過形成
6.0 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・排便減少、下痢、嘔吐、頭部反転動作、自発運動の低下 ・過度の流涎 	<ul style="list-style-type: none"> ・排便減少、下痢、嘔吐、頭部反転動作、自発運動の低下 ・PLT 増加 ・過度の流涎
1.5 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

SD ラット（発がん性試験群：1 群雌雄各 50 匹、1 年間慢性毒性試験群 [衛星群]：1 群雌雄各 10 匹 [対照群、5 及び 20 ppm 暴露群]、雌雄各 20 匹 [60 ppm 暴露群]）を用いた全身吸入（原体：0、5、20 及び 60 ppm）暴露による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。なお、全身吸入暴露及び経口暴露両経

路におけるヨウ化メチル動物体内運命に差はないことが明らかにされている [1. (1)~(2)]。

各暴露群で認められた毒性所見並びに甲状腺で認められた非腫瘍性病変及び腫瘍性病変は表 34 及び 35 に示されている。

60 ppm 暴露群の雄において甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生頻度増加が認められた。

本試験において、20 ppm 以上暴露群の雌雄で甲状腺肥大等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 5 ppm であると考えられた。(参照 29)

表 34 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)で認められた毒性所見
(非腫瘍性病変)

暴露群	雄	雌
60 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 甲状腺ろ胞細胞過形成、甲状腺ろ胞細胞細胞質空胞化、ろ胞細胞嚢胞、嚢胞状過形成 唾液腺導管上皮の扁平上皮化生 嗅上皮再生性の嚢胞様形成 体重増加抑制 膵液腺腺房細胞萎縮 T₄、rT₃及びTSH増加 	<ul style="list-style-type: none"> 甲状腺ろ胞細胞過形成、甲状腺ろ胞細胞細胞質空胞化 唾液腺導管上皮の扁平上皮化生 嗅上皮変性性変化・再生性の嚢胞様形成 体重増加抑制 膵液腺腺房細胞萎縮 T₄、rT₃及びTSH増加
20 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 甲状腺ホルモン値及び甲状腺刺激ホルモン値の変動、甲状腺肥大、鼻腔における嗅上皮の変性 T.Bil、T.Chol増加 	<ul style="list-style-type: none"> 甲状腺ホルモン値及び甲状腺刺激ホルモン値の変動、甲状腺肥大、鼻腔における嗅上皮の変性 T.Bil、T.Chol増加
5 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

表 35 甲状腺で認められた非腫瘍性病変及び腫瘍性病変

性別		雄				雌			
暴露濃度 (ppm)		0	5	20	60	0	5	20	60
所見									
非腫瘍性	ろ胞細胞過形成	0/60	2/60	1/60	↑ 21/70	0/60	2/60	1/60	↑ 12/70
	ろ胞細胞嚢胞状過形成	1/60	5/60	4/60	↑ 8/70	0/60	3/60	2/60	2/70
腫瘍性	ろ胞細胞腺腫 (B)	2/60	2/60	4/60	↑ 13/70*	1/60	1/59	0/60	3/70
	ろ胞細胞癌 (M)	2/60	0/60	0/60	4/70*	1/60	0/59	1/60	2/70
	ろ胞細胞腺腫/癌の合計	4/60	2/60	4/60	↑ 15/60	2/60	1/59	1/60	4/70

Peto解析 ↑: p<0.05、*: 単発性及び多発性発現の腫瘍の両方を含む

B: 良性腫瘍、M: 悪性腫瘍

(3) 18か月間発がん性試験(マウス)

ICRマウス(一群雌雄各50匹)を用いた混餌(原体:0、60、200及び600ppm:平均検体摂取量は表36参照)投与による18か月間発がん性試験が実施された。

表 36 18 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見並びに甲状腺で認められた非腫瘍性病変及び腫瘍性病変は表 37 及び 38 に示されている。

甲状腺における臓器重量の上昇、肥大、コロイドの増加、細胞質空胞化、ろ胞細胞過形成及び腺腫/癌、下垂体における好塩基細胞の肥大はヨウ素に依存する甲状腺ホルモンの恒常性の変動及びその結果生じる慢性的な TSH の上昇に関連すると考えられた。

600 ppm 投与群の雄で甲状腺におけるろ胞細胞腺腫及び癌の合計が増加した。雌では腫瘍性病変の増加は認められなかった。

本試験において、60 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制、雌で甲状腺ろ胞細胞過形成が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 60 ppm (雄：8 mg/kg 体重/日、雌：10 mg/kg 体重/日) 未満であると考えられた。(参照 30)

表 37 18 か月発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
600 ppm	・甲状腺ろ胞細胞過形成	・摂餌量減少
200 ppm 以上	・摂餌量減少 ・咽頭、食道及び前胃角化亢進	・体重増加抑制 ・咽頭、食道及び前胃角化亢進
60 ppm 以上	・体重増加抑制	・甲状腺ろ胞細胞過形成

表 38 甲状腺で認められた非腫瘍性病変及び腫瘍性病変

性別		雄				雌			
暴露濃度 (ppm)		0	60	200	600	0	60	200	600
所見									
非腫瘍性	ろ胞細胞過形成	0/50	5/50 ↑	5/50 ↑	12/50 ↑	1/50	26/50 ↑	24/50 ↑	27/50 ↑
	ろ胞細胞腺腫 (B)	0/50	0/50	1/50	2/49	1/50	0/50	0/50	1/50
	ろ胞細胞癌 (M)	0/50	0/50	0/50	1/49	0/50	0/50	0/50	0/50
腫瘍性	ろ胞細胞腺腫/癌の合計	0/50	0/50	1/50	3/49	1/50	0/50	0/50	1/50

Peto 解析 ↑ : P<0.05

B : 良性腫瘍、M : 悪性腫瘍

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 30 匹) を用いた全身吸入 (原体: 0、5、20 及び 50 ppm で 1 日 6 時間暴露) 暴露による 2 世代繁殖試験が実施された。なお、吸入投与及び経口暴露両経路におけるヨウ化メチル動物体内運命に差はないことが明らかにされている [1. (1) 及び (2)]。

各暴露群で認められた毒性所見は表 39 に示されている。

本試験において、親動物では 20 ppm 以上暴露群 P 世代の雄で胸腺比重量増加、50 ppm 暴露群 P 世代の雌で体重増加抑制等、20 ppm 以上暴露群 F₁ 世代の雌雄で副腎比重量減少等、児動物では投与に関連した毒性所見が認められなかったことから、無毒性量は親動物で雌雄とも 5 ppm、児動物で本試験の最高用量 50 ppm であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 31)

表 39 2 世代繁殖試験 (ラット) で認められた毒性所見

	暴露群	親: P、児: F ₁		親: F ₁ 、児: F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	50 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・副腎比重量減少 ・嗅上皮変性 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・副腎比重量減少 ・嗅上皮変性 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・肺の暗赤色化、肝肥大 ・嗅上皮変性 ・副腎比重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・嗅上皮変性 ・原始卵胞増加、黄体減少 ・同腹児数減少
	20 ppm 以上	・胸腺比重量増加	20 ppm 以下毒性所見なし	・胸腺比重量増加	・摂餌量減少
	5 ppm	毒性所見なし		毒性所見なし	・副腎比重量減少
児動物	50 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 24 匹) の妊娠 6~21 日に全身吸入 (原体: 0、5、20 及び 60 ppm、1 日 6 時間で 14 日間) 暴露させて、発生毒性試験が実施された。検体は蒸気化させて全身吸入暴露させた。

本試験において、母動物では 60 ppm 暴露群で体重増加抑制及び摂餌量減少、胎児では投与に関連した毒性所見が影響は認められなかったことから、無毒性量は母動物で 20 ppm、胎児で本試験最高用量 60 ppm であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 32)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 24 匹) の妊娠 6~28 日に全身吸入 (原体: 0、2、10 及び 20 ppm、1 日 6 時間で 23 日間) 暴露させて、発生毒性試験が実施された。検

体は蒸気化させて全身吸入暴露させた。

本試験において、母動物の 20 ppm 暴露群で体重増加抑制、10 ppm 暴露群で着床後死亡胚の増加により、生存胎児数が減少し、さらに胎児体重の低下も認められたことから、無毒性量は母動物で 10 ppm、胎児で 2 ppm であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 33)

1.3. 遺伝毒性試験

ヨウ化メチル原体の細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO) を用いた *in vitro* 染色体異常試験、*in vitro* 遺伝子突然変異試験及びマウス骨髄細胞を用いた小核試験が実施された。

試験結果は表 40 に示されている。

本試験において、染色体異常試験では構造的染色体異常で陽性を示したが、最大耐量まで処理したマウスを用いた小核試験において陰性であったことから、生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 34~37)

表 40 遺伝毒性試験概要 (原体)

試験		対象	投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	15~5,000 µg/7 ^レ ト (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO)	50~250 µg/mL (-S9)、 25~200 µg/mL (+S9)	陽性*
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO)	25~125 µg/mL (-S9)、 25~200 µg/mL (+S9)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞)	25、50、100 mg/kg 体重 (腹腔内投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

* : 構造的染色体異常の誘発に関しては陽性だが、数的染色体異常の誘発は陰性と判断された。

1.4. その他の試験

(1) ウサギにおける段階的反復全身吸入暴露による発生毒性試験

ウサギにおける反復全身吸入暴露による発生毒性試験 [12. (3)] の結果、20 ppm 投与群で後期吸収胚の増加、平均生存胎児数の減少及び平均胎児体重の低下が認められたので、本剤により発生毒性が誘発される可能性のある妊娠暴露期間を検索する目的で実施した。NZW ウサギ (暴露開始時 6 カ月齢、1 群雌 24 匹) の妊娠 6~28 日に、蒸気化させた検体 20 ppm で、妊娠 6~28、6~14、15~22、

23~24、25~26 及び 27~28 日の間、それぞれの日数で、1 日 6 時間、段階的に反復吸入暴露（全身）させた。

親動物で死亡例は認められず、妊娠 15~22 日に暴露した雌 1 匹が妊娠 28 日に流産した（2 例の後期吸収胚を流出）。この流産は背景データの範囲内の発現頻度であり検体暴露に関連しないと考えられた。20 ppm 妊娠 6~28、23~24 及び 25~26 日の暴露群では検体暴露に関連すると考えられる 1 腹あたりの後期吸収胚の発現率が増加し、そのうち、妊娠 6~28 日暴露群の後期吸収胚の増加は対照群に比較して統計学的に有意であった。発生毒性を誘発する検体の暴露期間は妊娠 23~26 日であることが示唆された。

生存胎児に対しては、検体暴露に関連した所見は見られなかった。

以上の結果により、本剤をウサギの妊娠 6 日から 28 日まで反復吸入暴露（全身）させた場合における母動物に対する検体暴露の影響は認められなかった。また、胎児動物に対して暴露に関連する外表又は内臓の奇形又は発生変異は認められなかった。妊娠 6~28 日の全妊娠期間暴露群及び妊娠 23~24 日ならびに妊娠 25~26 日暴露群には後期吸収胚の増加、着床後吸収胚死亡率の増加、生存胎児数に減少、平均胎児体重の低下が認められ、また、妊娠 6~28 日暴露群では妊娠子宮重量の低下が認められた。これらの所見から本剤の妊娠後期（23~26 日）における暴露は発生毒性を誘発する期間であることが予想された。（参照 38）

（2）ヨウ化メチルのウサギ胎児の胎児毒性に関するベースライン/吸入暴露併合試験

ウサギにおける胎児毒性に関する作用機序解明試験で用いる母動物及び胎児のヨウ化メチル暴露のバイオマーカー並びに胎児毒性を明らかにすることを目的として本試験が実施された。

NZW 妊娠ウサギ（一群雌 10 匹）に蒸気化させたヨウ化メチル 25 ppm を妊娠 23 日から 24 日まで（2 日間）又は妊娠 23 日から 26 日まで（4 日間）1 日 6 時間反復吸入暴露させた。ベースライン群にはヨウ化メチルの暴露はなされなかった。ウサギにおけるベースライン/吸入暴露試験で認められた毒性所見は表 41 に示されている。

血清中ヨウ化物濃度はヨウ化メチル暴露群でベースライン群の 200~2,000 倍で、4 日暴露群のヨウ化物量は 2 日暴露群の約 2 倍であった。

胎児においては、外表奇形、外表発育変異及び軟組織の奇形は認められなかった。検体暴露群の同一母動物に由来する胎児 6 頭に未発達の腎乳頭が認められたが、統計的有意差はなかった。

胎児甲状腺の重要な発達時期である妊娠 23~26 日において母動物へのヨウ化メチル暴露に伴い胎児血清中のヨウ化物濃度が過度に高まり、胎児血清中 T3 及び T4 値が顕著に低下し、同時にコロイド枯渇を含む胎児甲状腺における組織学的変化が惹起された。また、胎児甲状腺の活性低下の二次的な影響として、胎児血清中の脂質濃度の上昇も認められた。（参照 40）

表 41 ウサギにおけるベースライン/吸入暴露試験で認められた毒性所見

検体暴露群	母動物	胎児
2日間暴露群	<ul style="list-style-type: none"> ・カルシウム濃度低下、PT 延長及び APTT 減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・血液中グルタチオン減少 ・T.Chol、TG、LDLC 及び HDLC 増加 ・T₃、T₄ 減少
4日間暴露群	<ul style="list-style-type: none"> ・平均体重低下及び摂餌量減少 ・平均妊娠子宮重量少及び体重増加量抑制 ・カルシウム濃度低下、PT 延長及び APTT 減少 ・グルタチオン枯渇(鼻部呼吸上皮) ・Hb、MCH 及び MCHC 増加 ・S-メチルシステイン濃度上昇 ・肺暗赤色領域 	<ul style="list-style-type: none"> ・血液中グルタチオン減少 ・T.Chol、TG、LDLC 及び HDLC 増加 ・T₄ 減少 ・TSH 濃度上昇

(3) ヨウ化メチルのウサギにおける胎児毒性に関する作用機序試験

前項にて認められたヨウ化メチルに関連する胎児毒性に関する作用機序を明らかにすることを目的として本試験を実施した。NZW 妊娠ウサギ(交配時5カ月齢、一群雌40匹)を自然交配させた後、蒸気化させた検体を設定濃度20ppmで1日3又は6時間反復吸入暴露(全身)させた。比較物質投与群には、注射用滅菌水に溶解させた比較物質(ヨウ化ナトリウム)81.2µMを1日2時間の間隔をおいて15分ずつ4回静脈注入するか(注入1回あたり20.3µM)、2時間の間隔をおいて15分ずつ2回注入した。

各投与群で認められた毒性所見は表42に示されている。

ヨウ化メチルの暴露による一腹あたりの平均後期胎児死亡率の上昇、母体及び胎児血清中ヨウ化物濃度の上昇、ならびにコロイド枯渇ろ胞細胞上皮の肥厚及び上皮細胞質空胞化を含む胎児甲状腺における組織学的変化等から、妊娠23~26日の胎児に感受性ウィンドウが生じることが示された。妊娠23~26日の期間における妊娠母動物への比較物質(ヨウ化ナトリウム)の静脈内注入は、胎児甲状腺の構造及び機能に同一の影響を誘発した。これらの結果から、ヨウ化物はウサギ胎児における視床下部-下垂体-甲状腺軸の崩壊を司る想定原因物質として特定された。

胎児ヘモグロビン中のメチルシステイン付加物濃度の上昇により、一部の未反応のヨウ化メチルが胎児に直接送達される可能性が示唆された。妊娠23~26日の期間がウサギ胎児の甲状腺の発生における臨界期であることを考慮に入れば、高濃度のヨウ化物が視床下部-下垂体-甲状腺軸の崩壊を惹起し、これがウサギ胎児の死亡の作用機序となる可能性が考えられた。(参照39)

表 42 ウサギにおける胎児毒性に関する作用機序試験で認められた毒性所見

投与群	親動物	胎児
検体暴露群	<ul style="list-style-type: none"> ・血清中ヨウ化物濃度上昇 ・GSH 濃度減少（肝及び血液） 	<ul style="list-style-type: none"> ・血清中ヨウ化物濃度上昇 ・TSH 濃度増加 ・GSH 濃度減少（血液） ・甲状腺ろ胞細胞の肥大及びコロイドの枯渇
比較物質投与群	<ul style="list-style-type: none"> ・血清中ヨウ化物濃度上昇 	<ul style="list-style-type: none"> ・血清中ヨウ化物濃度増加 ・TSH 濃度増加 ・甲状腺ろ胞細胞の肥大及びコロイドの枯渇

(4) ヨウ化メチルの脱ヨウ化酵素に対する影響試験

甲状腺ホルモンの主要な代謝経路での脱ヨウ化酵素反応にヨウ化メチルが及ぼす影響を解明し、甲状腺ホルモンパラメータの変化及び最終的には胎児死亡に至る原因を明らかにすることを目的として本試験が実施された。

① *in vitro* 試験

SD ラットの肝及び腎よりミクロソーム画分を採取し、I型脱ヨウ化酵素活性試験が実施された。肝及び腎由来酵素とも、50～100 mM の濃度で対照値の約50%にまで低下し、この抑制は酵素阻害ではなく酵素の不活性化によると考えられた。ラット新生児脳由来の星状膠細胞を培養し、細胞溶解液を用いてII型脱ヨウ化酵素活性試験が実施された。検体の濃度が1 mM 以上で酵素活性の低下が認められ、この低下は酵素の不活性化によるもので、I型酵素活性同様に酵素阻害ではないと考えられた。

② *in vivo* 試験

a. ラット

[14. (4)]において、ヨウ化メチルを吸入暴露させたラット(0, 25 及び 100 ppm、一群雄 5 匹)の暴露期間終了時に採取された肝(I型)、腎(I型)及び脳(II及びIII型)を用いて脱ヨウ化酵素活性が測定された。

I型脱ヨウ化酵素活性は、100 ppm 暴露群では肝及び腎において約40%の統計学的に有意な低下が、25 ppm 暴露群では腎において15～20%の統計学的に有意な低下が認められた。II型脱ヨウ化酵素活性は、25 及び 100 ppm の暴露群でそれぞれ約35 及び約55%の統計学的に有意な低下が認められた。III型酵素活性には、いずれの暴露群においても有意な影響は認められなかった。

b. ウサギ

[14. (3)]における、ヨウ化メチル吸入暴露群(0, 20 ppm、暴露期間：妊娠23～26日、一群5匹)及びヨウ化ナトリウム静脈内投与群(81.2 μM、投与期間：妊娠23～26日、一群5匹)の親動物及び胎児より、暴露(投与)期間終了時に採取された肝(I型)、腎(I型)、脳(II型)及び胎盤(III型、親動物のみ)を用いて脱ヨウ化酵素活性が測定された。

ヨウ化メチルの 20 ppm 暴露群の親動物の腎において I 型酵素活性が統計学的に有意に低下したが、その他の群に影響は認められなかった。II 及び III 型酵素活性も、いずれの群においても影響は認められなかった。

in vitro 試験では、酵素の不活化による酵素活性の低下が認められ、*in vivo* 試験では甲状腺機能低下による脱ヨウ化酵素活性低下が認められた。ウサギ胎児の脱ヨウ化酵素活性及び母動物胎盤の III 型脱ヨウ化酵素活性について検討されたが、検体暴露による影響は認められなかったため、吸収胎児の増加と脱ヨウ化酵素活性に関連性はないものと考えられた。(参照 41)

(5) ラットを用いた 2 日間吸入暴露における毒性発現メカニズム試験

ラットを用いた 90 日間反復吸入毒性試験 [10. (5)] において鼻嗅上皮細胞の病変及び全身性の影響が認められたことから、ヨウ化メチルを吸入暴露させたラットにおける体内毒性動態を評価することを目的として本試験が行われた。SD ラット (一群雄 40~43 匹) を用いた吸入 (原体: 0, 25 及び 100 ppm) 暴露による毒性発現メカニズム試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 43 に示されている。

ヨウ化メチルを 25 ppm 以上の濃度でラットに吸入暴露すると、T.Chol 増加 (HDL-コレステロール及び非 HDL-コレステロールの増加) 及び TG 減少が惹起された。他の暴露に関連した臨床病理学上の変化は軽微であり、有害影響とは考えられなかった。T₃ 及び T₄ 減少ならびに TSH 増加が認められたが、血清中 rT₃ 濃度及び UDPGT 活性に影響は認められなかった。S-メチルシステイン・ヘモグロビン付加体の増加が認められた。組織中 GSH に時間及び濃度依存的な減少が認められた。血清無機ヨウ化物に濃度及び時間依存性の増加が認められた。肺機能検査暴露群の 6 時間血清ヨウ化物濃度は主吸入暴露群の経時的濃度と一致していた。ヨウ化メチルを 25 ppm 以上の濃度で 6 時間吸入暴露したとき、一般的な呼吸数のパターンに対照群との差は認められなかった。(参照 42)

表 43 ラットにおける 2 日間吸入暴露における毒性発現メカニズム試験で認められた毒性所見

投与群	毒性所見
100 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ GGT 増加 ・ T₃ 及び T₄ 減少
25 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ T.Chol 増加、TG 減少 ・ TSH 上昇 ・ GSH 濃度減少 (嗅上皮、呼吸上皮) ・ 血清無機ヨウ化物増加

(6) ヨウ化メチルのウサギの肺機能に及ぼす影響試験

NZW 妊娠ウサギ (1 群雌 4 匹) に検体を 0 及び 20 ppm で 6 時吸入暴露し、肺機能に及ぼす影響試験が実施された。本試験は、ヨウ化メチルを吸入暴露させ

てウサギにおける体内動態を評価することを目的として実施された。

その結果、呼吸数、1回換気量、毎分換気量、呼吸器刺激症状等の肺機能検査値に異常は認められず、ヨウ化メチルは呼吸刺激性の反応を惹起する作用を有さないことが示唆された。統計学的な有意性は認められなかったものの、ヨウ化メチルの暴露により S-メチルシステイン・ヘモグロビン付加体濃度に軽度の増加が認められ、血清無機ヨウ化物濃度には著明な増加が認められた。(参照 43)

III. 食品健康影響評価

追加提出されただいこんを用いた植物体内運命試験等を含む参照に挙げた資料を用いて農薬「ヨウ化メチル」の食品健康影響評価を実施した。

ヨウ化メチルはラット体内で速やかに吸収され、血漿中放射能は経口投与で投与4~6時間後、吸入暴露で暴露0~2時間後にC_{max}に達した後、減少した。排泄試験では、尿中半減期が18~23時間、糞中半減期が30~38時間であり、全ての投与群で呼気(炭酸ガス)が主要排泄経路であった。排泄速度は投与量、暴露経路にかかわらず同等であった。主要代謝経路は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。

トマト、いちご及びだいこんを用いた植物体内運命試験において、試験期間を通じてトマト、いちご及びだいこんのいずれからも親化合物は検出されなかった。対照区試料から放射能がわずかに検出されたが、これは処理土壌から大気中に放出された¹⁴CO₂が吸収された結果と考えられた。

メロン、トマト及びくりを用いて、ヨウ化メチルを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。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の0.13 mg/kgであった。

各種毒性試験結果からヨウ化メチル投与による影響は主に甲状腺(ろ胞細胞過形成等)に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体内において問題となる遺伝毒性は認められなかった。発がん性試験において、ラット及びマウスで甲状腺ろ胞細胞腺腫の増加が認められたが、発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各種試験結果から、農作物中の暴露評価対象物質をヨウ化メチル(親化合物のみ)と設定した。

各試験における無毒性量及び最小毒性量は表44に示されている。

表 44 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 ¹
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	0、5、10、25、50	雌雄：5	雌雄：10	雌雄：顎下腺の扁平上 皮化生等
	90 日間 亜急性吸入 毒性試験	0、5、20、70 ppm	雌雄：20 ppm	雌雄：70 ppm	雌雄：嗅上皮細胞の変 性及び呼吸上 皮化生等
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験 (吸入)	0、5、20、60 ppm	雌雄：5 ppm	雌雄：20 ppm	雌雄：甲状腺肥大等 (60 ppm 暴露群の雄 で甲状腺ろ胞細胞腺 腫の増加)
	2 世代 繁殖試験 (吸入)	0、5、20、50 ppm	親動物： P 雄：5 ppm P 雌：5 ppm F ₁ 雄：5 ppm F ₁ 雌：5 ppm 児動物： F ₁ 雄雌：50 ppm F ₂ 雄雌：50 ppm	親動物： P 雄：20 ppm P 雌：20 ppm F ₁ 雄：20 ppm F ₁ 雌：20 ppm 児動物： F ₁ 雄雌：— F ₂ 雄雌：—	親動物：副腎比重量減 少等 児動物：毒性所見なし (繁殖能に対する影 響は認められない)
	発生毒性 試験 (吸入)	0、5、20、60 ppm	母動物：20 ppm 胎児：60 ppm	母動物：60 ppm 胎児：—	母動物：体重増加抑 制、摂餌量減 少 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認めら れない)
マウス	90 日間 亜急性 毒性試験	0、133、400、1,200 ppm 雄：0、23.6、65.3、 212.0 雌：0、26.8、79.2、 221.6	雄：— 雌：—	雄：23.6 雌：26.8	雌雄：甲状腺・上皮小 体絶対重量及 び比重量増加 等
	18 カ月間 発がん性 試験	0、60、200、600 ppm 雄：0、8、28、84 雌：0、10、35、100	雄：— 雌：—	雄：8 雌：10	雄：体重増加抑制 雌：甲状腺ろ胞細胞過 形成 (600 ppm 投与群の 雄で甲状腺ろ胞細胞 腺腫及び癌の増加)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 ¹
ウサギ	発生毒性 試験 (吸入)	0、2、10、20 ppm	母動物：10 ppm 胎児：2 ppm	母動物：20 ppm 胎児：10 ppm	母動物：体重増加抑制 胎児：生存胎児数減少 (催奇形性は認められ ない)
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0、1.5、6.0、15	雌雄：1.5	雌雄：6.0	雄：胃潰瘍等 雌：嗅上皮変性等
	1年間 慢性毒性 試験	0、1.5、6.0、12	雌雄：1.5	雌雄：6.0	雌雄：過度の流涎等

—：最小毒性量は設定できなかった。

¹：備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

食品安全委員会は、経口投与により実施された各動物種の毒性試験の無毒性量又は最小毒性量から一日摂取許容量（ADI）を表45のように試算した。

表45 ADI 設定試算比較表

動物種	ADI 設定 根拠資料 (投与方法)	無毒性量又は 最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	安全 係数	安全係数の設定理由	ADI (mg/kg 体重/日)
ラット	90日間 亜急性毒性試験 (強制経口)	5 (無毒性量)	1,000	種差：10 個体差：10 短期間の試験のため：10	0.005
マウス	18カ月間 発がん性試験 (混餌)	8 (最小毒性量)	1,000	種差：10 個体差：10 無毒性量が得られていな いため：10	0.008
イヌ	1年間 慢性毒性試験 (カプセル経口)	1.5 (無毒性量)	100	種差：10 個体差：10	0.015

以上の試算結果より、ラットを用いた90日間亜急性毒性試験から算出された0.005 mg/kg 体重/日が最小値であったので、これをADIと設定した。

<別紙1：代謝物/分解物略称>

略称	化学名
B	Sメチルグルタチオン
C	Sメチルシステイン
D	メチルチオピルビン酸
E	Sメチルシステイン-オキシド
G	メチルメルカプトール酸 スルフォキシド
H	N(メチルチオアセチル)グリシン
I	メチルチオ酢酸

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
α 2-G 比	α 2-グロブリン比
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ [GPT])
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ [GOT])
β -G 比	β -グロブリン比
BUN	血液尿素窒素
C _{max}	最高濃度
Cre	クレアチン
GGT	γ -グルタミルトランスフェラーゼ (= γ -グルタミルトランスぺプチターゼ [γ -GTP])
Glob	グロブリン
GSH	還元型グルタチオン
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
HDLC	高密度リポタンパク質コレステロール
Ht	ヘマトクリット値
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
LDLC	低密度リポタンパク質コレステロール
Lym	リンパ球数
MCH	平均赤血球ヘモグロブリン量
MCV	平均赤血球容積
Neu	好中球数
PES	抽出後固形成分
PHI	最終使用から収穫までの日数
PL	リン脂質
PLT	血小板数
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数

略称	名称
rT ₃	リバーストリヨードサイロニン
T _{1/2}	消失半減期
T ₃	トリヨードサイロニン
T ₄	サイロキシシン
TAR	総投与（処理）放射能
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
TSH	甲状腺刺激ホルモン
UDPGT	ウリジン二リン酸グルクロニルトランスフェラーゼ
WBC	白血球数

<別紙3：作物残留試験成績>

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年	使用量 (処理方法)	試験圃 場数	回数	PHI (日)	残留値 (mg/kg)	
					最高値	平均値
トマト (施設) [果実] 2002年	500 kg ai/ha (3日間土壌くん蒸)	1	1	64	<0.01	<0.01
				71	<0.01	<0.01
				78	<0.01	<0.01
	500 kg ai/ha (3日間土壌くん蒸)	1	1	66	<0.01	<0.01
				73	<0.01	<0.01
				80	<0.01	<0.01
メロン (施設) [果実] 2002年	300 kg ai/ha (3日間土壌くん蒸)	1	1	104	<0.01	<0.01
	500 kg ai/ha (3日間土壌くん蒸)	1	1	91	<0.01	<0.01
くり (施設) [果実] 2002年	50 g ai/m ³ (容器内密閉 4時間くん蒸)	1	1	0*	0.13	0.11
				1	0.04	0.03
				3	0.03	0.03
				7	0.02	0.02**
くり (施設) [果実] 2005年	50 g ai/m ³ (容器内密閉 4時間くん蒸)	1	1	0*	0.13	0.10
				1	0.04	0.03
				3	0.05	0.04
				7	0.04	0.03
しょうが (露地) [根茎] 2007年	200 kg ai/ha (3日間土壌くん蒸)	1	1	179	<0.01	<0.01
				195	<0.01	<0.01
葉しょうが (露地) [根茎] 2007年	200 kg ai/ha (3日間土壌くん蒸)	1	1	121	<0.01	<0.01
				134	<0.01	<0.01
みょうが (露地) [花穂] 2007年	200 kg ai/ha (3日間土壌くん蒸)	1	1	237	<0.01	<0.01
				188	<0.01	<0.01

*：4時間くん蒸後ガス抜きを30分行ったのち採取

**：一部に定量限界未満を含むデータの平均を計算する場合は定量限界値を検出したものとして計算し、*印を付した。

<参照>

- 1 農薬抄録ヨウ化メチル：アリスタ ライフサイエンス株式会社、2006年、未公表
- 2 ヨウ化メチルの雄ラットにおける経口及び吸入投与による比較代謝・動態試験（GLP 対応）：WIL Research Laboratories, Inc.（米国）、2002年、未公表
- 3 ヨウ化メチルの雌ラットにおける経口及び吸入投与による比較代謝・動態試験（GLP 対応）：WIL Research Laboratories, Inc.（米国）、2005年、未公表
- 4 ¹⁴C-ヨウ化メチルのトマトにおける代謝試験（GLP 対応）：Ricerca Biosciences, LLC（米国）、2004年、未公表
- 5 ¹⁴C-ヨウ化メチルのいちごにおける代謝試験（GLP 対応）：Ricerca Biosciences, LLC（米国）、2004年、未公表
- 6 好氣的土壤中運命試験（GLP 対応）：Ricerca, LLC（米国）、2001年、未公表
- 7 土壌吸着性試験（GLP 対応）：Ricerca, LLC（米国）、2001年、未公表
- 8 加水分解運命試験（GLP 対応）：Ricerca, LLC（米国）、2001年、未公表
- 9 緩衝液中光分解運命試験（GLP 対応）：Ricerca, LLC（米国）、2001年、未公表
- 10 自然水中光分解運命試験（GLP 対応）：Ricerca, LLC（米国）、2003年、未公表
- 11 嫌氣的水中運命試験（GLP 対応）：Ricerca, LLC（米国）、2001年、未公表
- 12 土壌残留性試験（GLP 対応）：(財)日本食品分析センター、2003年、未公表
- 13 作物残留性試験成績：(財)日本植物防疫協会研究所、2005年、未公表
- 14 ヨウ化メチルにおける薬理試験（GLP 対応）：株式会社新日本科学、2003年、未公表
- 15 ラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：Springborn Laboratories, Inc.（米国）、2001年、未公表
- 16 マウスにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：Springborn Laboratories, Inc.（米国）、2001年、未公表
- 17 ウサギにおける急性経皮毒性試験（GLP 対応）：Springborn Laboratories, Inc.（米国）、2001年、未公表
- 18 ラットにおける急性吸入毒性試験（GLP 対応）：WIL Research Laboratories, Inc.（米国）、2001年、未公表
- 19 ラットを用いた急性吸入神経毒性試験（GLP 対応）：WIL Research Laboratories, Inc.（米国）、2002年、未公表
- 20 ウサギを用いた皮膚刺激性試験（GLP 対応）：Springborn Laboratories, Inc.（米国）、2001年、未公表
- 21 ウサギを用いた眼刺激性試験（GLP 対応）：Springborn Laboratories, Inc.（米国）、2001年、未公表
- 22 モルモットを用いた皮膚感作性試験（GLP 対応）：Springborn Laboratories, Inc.（米国）、2001年、未公表

- 23 ラットを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : 株式会社新日本科学、2003 年、未公表
- 24 マウスを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : WIL Research Laboratories, Inc. (米国)、2003 年、未公表
- 25 イヌを用いたカプセル投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : WIL Research Laboratories, Inc. (米国)、2002 年、未公表
- 26 ラットを用いた 21 日間反復経皮毒性試験 (GLP 対応) : WIL Research Laboratories, Inc. (米国)、2002 年、未公表
- 27 ラットを用いた 90 日間反復吸入毒性試験 (GLP 対応) : WIL Research Laboratories, Inc. (米国)、2002 年、未公表
- 28 イヌを用いたカプセル投与による 1 年間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : WIL Research Laboratories, Inc. (米国)、2004 年、未公表
- 29 ラットを用いた 1 年間反復吸入毒性及び発がん性併合試験 (GLP 対応) : WIL Research Laboratories, Inc. (米国)、2005 年、未公表
- 30 マウスを用いた飼料混入投与による発がん性試験 (GLP 対応) : WIL Research Laboratories, Inc. (米国)、2005 年、未公表
- 31 ラットを用いた反復吸入暴露による繁殖毒性試験 (GLP 対応) : WIL Research Laboratories, Inc. (米国)、2003 年、未公表
- 32 ラットにおける反復吸入暴露 (全身) による催奇形性試験 (GLP 対応) : WIL Research Laboratories, Inc. (米国)、2002 年、未公表
- 33 ウサギにおける反復吸入暴露 (全身) による催奇形性試験 (GLP 対応) : WIL Research Laboratories, Inc. (米国)、2002 年、未公表
- 34 細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : BioReliance、2001 年、未公表
- 35 チャイニーズハムスターの卵巣由来 CHO 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (GLP 対応) : BioReliance、2001 年、未公表
- 36 チャイニーズハムスターの卵巣由来 CHO 細胞を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験 (GLP 対応) : BioReliance、2001 年、未公表
- 37 マウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : BioReliance、2001 年、未公表
- 38 ウサギにおける段階的反復吸入暴露 (全身) による催奇形性試験 (GLP 対応) : WIL Research Laboratories, Inc. (米国)、2003 年、未公表
- 39 ヨウ化メチルのウサギにおける胎児毒性に関する作用機序試験 (GLP 対応) : WIL Research Laboratories, Inc. (米国)、2005 年、未公表
- 40 ヨウ化メチルのウサギの胎児毒性に関するベースライン/吸入暴露併合試験 (GLP 対応) : WIL Research Laboratories, Inc. (米国)、2005 年、未公表
- 41 ヨウ化メチルの脱ヨウ化酵素に対する影響試験 (非 GLP 対応) : Molecular Endocrinology Laboratory University of Massachusetts Medical School (米国)、2004 年、未公表
- 42 ラットを用いた 2 日間吸入暴露における毒性発現メカニズム (GLP 対応) : E.I. du

- Pont de Nemours and Company HaskellSM Laboratory for Health and Environmental Sciences、2004年、未公表
- 43 ヨウ化メチルのウサギの肺機能に及ぼす影響試験（GLP 対応）：E.I. du Pont de Nemours and Company HaskellSM Laboratory for Health and Environmental Sciences、2004年、未公表
 - 44 食品健康影響評価について(平成 18 年 5 月 23 日付け厚生労働省発食安 0523 第 3 号)
 - 45 ヨウ化メチル 安全性評価資料の追加提出について：アリスタライフサイエンス株式会社、2007年、未公表
 - 46 食品、添加物の規格基準(昭和 34 年厚生省告示第 370 号)の一部を改正する件(平成 21 年 9 月 28 日付、平成 21 年厚生労働省告示第 422 号)
 - 47 農薬抄録ヨウ化メチル(くん蒸剤)：アリスタ ライフサイエンス株式会社、平成 22 年 3 月 17 日改訂、一部公表予定
 - 48 ¹⁴C-ヨウ化メチルのだいこんにおける代謝試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences(英国)、2009年、未公表
 - 49 作物残留試験(しょうが、葉しょうが、みょうが)：(財)日本食品分析センター、2007年、未公表
 - 50 食品健康影響評価について(平成 22 年 5 月 26 日付け厚生労働省発食案 0526 第 3 号)
 - 51 国民栄養の現状—平成 10 年国民栄養調査結果—：健康・栄養情報研究会編、2000 年
 - 52 国民栄養の現状—平成 11 年国民栄養調査結果—：健康・栄養情報研究会編、2001 年
 - 53 国民栄養の現状—平成 12 年国民栄養調査結果—：健康・栄養情報研究会編、2002 年