

(1年反復吸入/発がん性)

③ 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

(資料 C-3)

試験機関：WIL Research Laboratories, LLC (米国)

[GLP 対応]

報告書作成年：2005年

[申請者註]

検体の純度： % (2002年5月1日～2003年9月9日及び2003年10月30日～2004年5月3日)
 % (2003年9月10日～2003年10月29日) *

供試動物： Crl:CD® (SD) IGS BR系ラット、発がん性試験群；1群雌雄各50匹、1年間反復吸入毒性試験群（衛星群）；1群雌雄各10匹（対照群、5及び20ppm暴露群）、雌雄各20匹（60ppm暴露群）
暴露開始時6週齢

暴露期間： 発がん性試験群；24ヶ月間（2002年5月1日～2004年4月28、29、30日、5月3、4日）
1年間反復吸入毒性試験群（衛星群）；12ヶ月間（2002年5月1日～2003年5月1、2日）

暴露方法：

実際濃度；暴露開始後12ヶ月間（52週間）の平均濃度は0、5.2、20.0及び59.4ppmであり、全暴露期間（104週間）の平均濃度は0、5.1、20.0及び59.5ppmであった。

設定濃度；設定濃度は0、5、20及び60ppm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。

(1年反復吸入/発がん性)

暴露条件；チャンバー容積 3.7m³/1基
 チャンバー数 1群1基、計4基
 チャンバー内通気量 937~1021L/分
 チャンバー内温度 22~23℃
 チャンバー内湿度 48~52%
 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52週間あるいは104週間、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；生死及び切迫状態を毎日2回観察した。一般状態は毎日1回暴露前に観察した。また詳細な状態の観察を暴露開始1週間前から計画屠殺時まで週1回実施した。詳細な状態を観察した日には一般状態の観察は実施しなかった。
 暴露終了時（暴露104週）の死亡率を下表に示す。

暴露濃度 (ppm)		0	5	20	60
生存動物数 (死亡率%)	雄	17/50 (66)	23/50 (54)	24/50 (52)	18/50 (64)
	雌	19/50 (62)	23/50 (54)	24/50 (52)	18/50 (64)

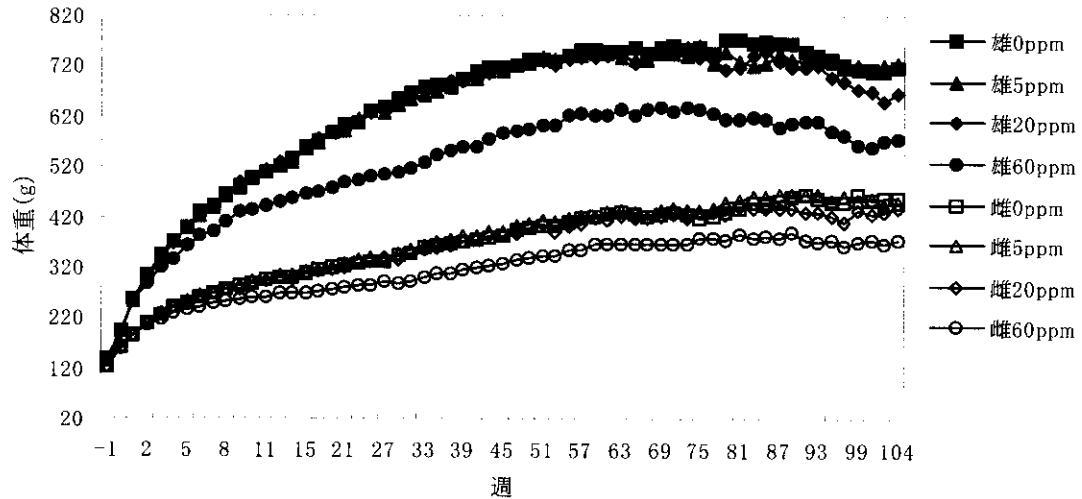
Wilcoxon 検定 有意差なし

暴露26週から31週の間、60ppm暴露群の雄5例及び雌7例の死亡がみられた。これは暴露チャンバーの扉の隙間から蒸気が漏出し、気中濃度測定点の濃度が低下したことにより検体濃度を調整したため局所的に検体濃度が高くなったことに起因する可能性があると考えられた。チャンバーの扉の修理後に、このような死亡はみられなかった。

一般状態として暴露後52週までの間に、自発運動の低下、筋の協調性及び平衡性の低下、元気消失、筋攣縮または振戦、体部及び/または四肢の蒼白化または冷感、喘ぎ呼吸、ラ音、削瘦及び皮膚の弛緩等が60ppm暴露群の少数の動物において散見された。これらは健康状態の変化あるいは体重増加抑制のみに起因する二次的な所見と考えられた。暴露後52週から104週では一般状態に検体暴露に関連する影響は認められなかった。

体重変化；暴露開始1週間前から暴露13週までは週1回、その後は2週間に1回全ての生存動物の個体別体重を測定し、平均体重及び平均体重変化量を算出した。各試験群雌雄における体重変化を以下に図示する。

(1年反復吸入/発がん性)



検体暴露に関連する平均体重の低下が 60ppm 暴露群雌雄において認められた。雄で暴露 2 週から、雌で暴露 4 週から暴露終了まで対照群と比較して有意な平均体重の低下がみられ、暴露 51 週で対照群に比して雄で 18%、雌で 15%低下し、暴露 103 週では雌雄とも 20%低下した。これらのことから 60ppm 暴露濃度は最大耐量 (MTD) を超えていると考えられた。

暴露 51 週及び 104 週時における平均体重増加量及び増加率を下表に示す。

性 別		雄				雌			
暴露濃度 (ppm)		0	5	20	60	0	5	20	60
暴露 0-51 週	増加量 (g)	540	544	539	↓408	244	253	247	↓180
	増加率 (%)	100	101	100	76	100	104	101	74
暴露 0-104 週	増加量 (g)	521	535	475	↓382	296	287	283	↓214
	増加率 (%)	100	103	91	73	100	97	96	72

Dannett 検定 ↓ : p<0.05 ↓↓ : p<0.01

週間平均体重増加量の有意な低下が 60ppm 暴露群雌雄で試験暴露 51 週までのほぼ全期間でみられ、その後 104 週までは散発的に認められた。

暴露期間中 5 及び 20ppm 暴露群において体重増加量に対照群と比較し有意な増減が散見されたが、変化がみられた時期に一貫性がなく、また全体的な平均体重に影響がみられなかったことから、検体暴露には関連しないと考えられた。

摂餌量； 検体暴露開始 1 週間前から暴露 13 週までは週 1 回、その後は 2 週に 1 回全ての生存動物の個体別摂餌量を測定した。

摂餌量の有意な減少が 60ppm 暴露群雌雄で暴露 52 週まで認められ、その後は雄で散見された。

暴露期間中 5 及び 20ppm 暴露群において対照群と比較し有意な増減が散見されたが、変化がみられた時期に一貫性がなく、また用量相関性がなかったことから、検体暴露には関連しないと考えられた。

(1年反復吸入/発がん性)

血液学的検査；暴露 26 週時は各群雌雄各 10 匹を対象に、また暴露 52 週時は全ての衛星群の動物（対照群、5 及び 20ppm 暴露群は各群雌雄各 10 匹、60ppm 暴露群は雌雄各 20 匹）を対象として外側尾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。暴露 104 週は全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。但し、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）の測定に使用する試料は、暴露 52 週の剖検時のみに大静脈から採血し評価した。

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

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		
暴露濃度 (ppm)		5	20	60	5	20	60
項 目	検査時						
血小板数	26 週	↑121					
MCHC	52 週				↑102	↑102	
好中球 (%)	26 週			↑175			
リンパ球 (%)	26 週			↓74			
リンパ球数	26 週			↓62			

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。

好中球百分率の増加及びリンパ球数並びにリンパ球百分率の減少が 60ppm 暴露群雄において暴露 26 週に認められたが、雌に同様の変化及び他の検査時期に同様の変化がみられなかったことから、毒性学的な意義はないと考えられた。

血小板数の増加が 5ppm 暴露群雄において暴露 26 週に、また MCHC の増加が 5ppm 及び 20ppm 暴露群雌において暴露 52 週に認められたが、用量相関性がなく、性別及び/または時期に一貫性がみられなかったことから、これらの変化は検体暴露に関連しないと考えられた。

血液生化学的検査；暴露 26 週は各群雌雄各 10 匹を対象に、また暴露 52 週は全ての衛星群の動物（対照群、5 及び 20ppm 暴露群は各群雌雄各 10 匹、60ppm 暴露群は雌雄各 20 匹）を対象として外側尾静脈から採取した血液より得られた血清を用い、以下の項目について測定を行った。

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、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、塩素、無機リン、カリウム、ナトリウム、トリグリセリド

(1年反復吸入/発がん性)

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	60	5	20	60
項 目	検査時						
アルブミン	52 週			▲110			
総蛋白質	26 週			▲108			
グロブリン	26 週			▲114			
総ビリルビン	26 週		↑200	▲200			
アルカリホスファターゼ	26 週			▲148			
総コレステロール	26 週			▲181		↑133	▲140
カルシウム	26 週						▲106
塩 素	26 週			▲103			
無機リン	26 週						▲145
	52 週						↑126
ナトリウム	26 週	↑101	↑101	▲102			▲102

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。

総コレステロール及びアルカリホスファターゼの上昇が 20 または 60ppm 暴露群の雄または雌において暴露 26 週に認められたが、変化は一過性でかつ程度が軽度であり、毒性学的な意義は低いと考えられた。

以上の項目の他に対照群と比較し有意な変動が散見されたが、性別及び/または時期に一貫性がなかったこと、変化の程度が軽度であったこと、及び/または関連する病理組織学的変化がなかったことから、検体暴露に関連しないと考えられた。

血清ホルモン検査；血液生化学検査に用いた血清の残り及び暴露 104 週の最終剖検時に全生存動物を対象として外側尾静脈から採取した血液から得られた血清を用い、以下の項目について測定を行った。

甲状腺刺激ホルモン (TSH)、トリヨードチロニン (T3)、チロキシン (T4)、リバーズ T3 (rT3)

各検査時における血清ホルモン値を次表に示す。

(1年反復吸入/発がん性)

性 別		雄				雌			
暴露濃度 (ppm)		0	5	20	60	0	5	20	60
項目	検査時								
TSH	26 週	100 (10)	154 (10)	200 (9)	↑1241 (9)	100 (10)	100 (10)	119 (9)	↑734 (10)
	52 週	100 (10)	100 (10)	160 (10)	405 (20)	100 (9)	128 (10)	110 (10)	210 (18)
	104 週	100 (17)	138 (23)	146 (24)	↑474 (17)	100 (19)	116 (23)	150 (23)	158 (18)
T3	26 週	100 (5)	89 (8)	99 (4)	66 (8)	100 (8)	82 (10)	119 (8)	73 (7)
	52 週	100 (2)	90 (8)	119 (8)	89 (16)	100 (7)	96 (7)	73 (5)	89 (12)
	104 週	100 (17)	106 (23)	119 (24)	89 (17)	100 (19)	97 (23)	91 (23)	89 (18)
T4	26 週	100 (10)	87 (10)	84 (7)	↓44 (9)	100 (9)	83 (10)	95 (8)	88 (9)
	52 週	100 (9)	96 (10)	134 (10)	↑133 (20)	100 (10)	107 (9)	86 (9)	110 (16)
	104 週	100 (17)	100 (23)	100 (24)	111 (17)	100 (19)	101 (23)	126 (23)	↑159 (18)
rT3	26 週	100 (5)	92 (7)	85 (4)	115 (2)	100 (7)	110 (6)	150 (8)	190 (8)
	52 週	100 (5)	100 (5)	100 (8)	↑211.1 (6)	100 (6)	117 (3)	75 (4)	↑275 (9)
	104 週	100 (17)	133 (23)	133 (24)	↑233 (17)	100 (19)	180 (23)	↑400 (23)	↑480 (18)

Dannett 検定 ↑ : p<0.05 ↑↓ : p<0.01

Kruskal-wallis 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の。(カッコ内は検査動物数を表す。

TSH 値が 60ppm 暴露群雌雄において暴露 26 週に、また同群雄において暴露 104 週に対照群に比して統計学的有意な高値を示した。T3 値は 60ppm 暴露群雌雄で対照群に比して低値を示したが、統計学的有意差はなかった。T4 値が 60ppm 暴露群雄において暴露 26 週に統計学的有意な低値を示し、暴露 52 週には増加を示した。また同群雌において暴露 104 週に統計学的有意な高値を示した。rT3 値が 60ppm 暴露群の雌雄において暴露 52 及び 104 週に統計学的有意に上昇したが、暴露 52 週はサンプル量の不足により検体数が少数であったことに由来すると考えられる。T3、T4 及び rT3 値の変動は TSH の上昇に関連する可能性があると考えられた。

尿検査； 暴露 26 週は各群雌雄各 10 匹を対象に、また暴露 52 週は全ての衛星群の動物（対照群、5 及び 20ppm 暴露群は各群雌雄各 10 匹、60ppm 暴露群は雌雄各 20 匹）を対象として、採血日前に代謝ケージを用いて一晚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、亜硝酸塩、沈渣

(1年反復吸入/発がん性)

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	60	5	20	60
項 目	検査時						
比 重	26 週		↓98	↓98			↓98
尿 量	52 週			↓55			

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。

比重は 20ppm 暴露群の雄及び 60ppm 暴露群の雌雄において試験 26 週で統計学的有意に低下したが、これは対照群の値が上昇したことに起因した。また尿量が 60ppm 暴露群の雄において試験 52 週で有意に減少したが、この変動は単発的と考えられ、検体暴露には関連しなかった。

眼科学的検査；暴露開始 2 週間前、暴露 52 及び 103 週に全ての動物を検査した。

検体暴露に関連のある異常は認められなかった。

臓器重量；暴露 52 週時の中間屠殺群と暴露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、肺、卵巣及び卵管、脾、精巣、甲状腺及び上皮小体、子宮

暴露 52 週時の中間屠殺及び暴露 104 週時の最終屠殺において、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。

(1年反復吸入/発がん性)

検査動物	性別		雄			雌		
	暴露濃度 (ppm)		5	20	60	5	20	60
中間屠殺	体重	重量			↓80			↓84
	脳	重量			↓89			↓95
		対体重比						↑112
	肝	対体重比						↑117
	腎	重量			↓78			↓84
		対体重比					↓85	
		対脳重量比			↓87			↓88
	肺	重量						↓88
		対脳重量比					↓89	
	脾	重量			↓81			
		対脳重量比	↑119					
	心	重量			↓87			
		対体重比						↑111
	子宮	対体重比	—	—	—			↑133
	精巣上体	対体重比			↑116	—	—	—
	精巣	対体重比			↑123	—	—	—
		対脳重量比			↑110	—	—	—
副腎	重量			↓83	—	—	—	
甲状腺/上皮小体	重量			↑183				
	対体重比			↑220				
	対脳重量比			↑203				
最終屠殺	体重	重量			↓83			↓84
	脳	重量			↓94			↓92
	肝	重量			↓84			
	腎	重量			↓82			↓82
		対脳重量比			↓87			
	脾	重量			↓72			
		対脳重量比			↓76			
	心	重量			↓87			
		対体重比						↑122
	甲状腺/上皮小体*	重量			↑297			
対体重比				↑329				
対脳重量比				↑330				

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。

*対照群の雄 1 例を棄却した。

暴露 52 週時の中間屠殺において、検体暴露に関連する甲状腺/上皮小体の絶対重量及び相対重量の有意な増加が 60ppm 暴露群雄に認められた。これらは肉眼的に認められた甲状腺肥大および病理組織学的に認められた濾胞細胞腺腫、過形成及び/または細胞質空胞化に関連した。

(1 年反復吸入/発がん性)

暴露 104 週では、群平均値に全生存動物の甲状腺/上皮小体の重量を含めた場合、これらの臓器重量に統計学的有意差はみられなかったが、対照群の 1 例の重量（腫瘍により高い重量値を示した）を棄却したところ、絶対重量及び相対重量の有意な増加が 60ppm 暴露群雄において認められた。

暴露 52 週の間屠殺時において、精巣、精巣上体及び子宮の相対重量の増加が 60ppm 暴露群でみられたが関連する組織学的な変化がみられなかったこと、及び/またはその増加が 1 例または 2 例のみの臓器重量の増加に起因したことから検体暴露に関連しないと考えられた。また脳重量及び心重量の減少が 60ppm 暴露群雌雄で認められたが、同群雌の脳及び心の対体重比は増加を示した。暴露 52 週及び 104 週時の屠殺時に、60ppm 暴露群でその他の臓器にみられた臓器重量の変化は 60ppm 暴露群雌雄の低体重及び/または種々の臓器に対する低体重の影響が不均一であることに起因した。5 及び 20ppm 暴露群雄または雌でみられた臓器重量の変化には、用量相関性がなかったことから検体暴露に関連しないと考えられた。

肉眼的病理検査；途中死亡、切迫屠殺、中間屠殺及び暴露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頭数を次表に示す。

検査動物	性別		雄				雌			
	暴露濃度 (ppm)		0	5	20	60	0	5	20	60
	臓器	所見								
途中死亡	甲状腺	肥大	2/33	1/27	1/26	7/33	0/31	1/27	0/27	3/32
中間屠殺	甲状腺	肥大	0/10	0/10	0/10	5/20	0/10	0/10	0/10	1/20
最終屠殺	甲状腺	肥大	2/17	1/23	6/24	7/17	3/19	1/23	1/23	0/18
	精巣	軟化	1/17	3/23	3/24	4/17	—	—	—	—
	子宮	嚢胞	—	—	—	—	2/19	2/23	6/23	5/18
	四端部	開放性糜爛	8/17	12/23	12/24	10/17	4/19	5/23	14/23	12/18

暴露 52 週までの途中死亡動物に、検体暴露に関連する変化はみられなかった。暴露 52 週から 104 週までの途中死亡動物において検体暴露に関連する甲状腺の肥大が 60ppm 暴露群雌雄で認められた。その他に観察された所見は死亡時に通常みられる変化であった。

暴露 52 週の間屠殺動物において、検体暴露に関連する甲状腺の肥大が認められた。60ppm 暴露群の雄では、肉眼的所見に関連する甲状腺重量の増加及び組織学的検査においては濾胞細胞腺腫、濾胞細胞過形成及び/または濾胞細胞の細胞質空胞化が認められた。

暴露 104 週の間屠殺動物において、検体暴露に関連すると思われる甲状腺の肥大が 20 及び 60ppm 暴露群雄で認められた。病理組織学的には、濾胞細胞過形成及び腫瘍性病変がこれらの肉眼的変化に関連した所見であった。

(1 年反復吸入/発がん性)

暴露 104 週の最終屠殺時に、精巣軟化の発生の増加が 60ppm 暴露群雄で認められたが、関連する組織学的所見がみられなかったことから、検体暴露に関連しないと考えられた。また子宮における嚢胞の頻度の増加が 20 及び 60ppm 暴露群雄で認められたが、組織学的に卵巣嚢胞が観察されなかったことから、検体暴露に関連しなかった。四端部における開放性糜爛が 20 及び 60ppm 暴露群の雌で増加したが、雄で同様の傾向がみられないことから、本所見は金底ケージ飼育に起因すると考えられた。本所見は組織学的には潰瘍性皮膚炎と確認された。これらの所見は検体暴露に起因するものではないと判断された。

病理組織学的検査；計画屠殺時（中間屠殺時及び最終屠殺時）まで生存した対照群及び高用量群並びに途中死亡動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、鏡検した。但し、肉眼的病変部、甲状腺及び鼻については全ての暴露群の動物を対象とした。

副腎、大動脈、骨及び骨髄（大腿骨及び関節並びに胸骨分節）、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、消化管（食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸）、心、腎、涙腺、喉頭、肝、肺（気管支を含む）、リンパ節（縦隔、気管支、腸間膜、顎下）、鼻腔**、卵巣及び卵管、睪、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、胸部中央、腰部）、脾、精巣、胸腺、甲状腺、舌、気管、膀胱、子宮及び頸部、膈、ジンバル腺、肉眼的病変部

*大脳を視交叉が含まれる部分（レベル I）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 II）にカットし、各々を鏡検した。

** [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。

[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。

暴露 52 週までの途中死亡動物；検体暴露に関連する組織学的所見として、60ppm 暴露群の雌雄の甲状腺、鼻腔及び唾液腺に次の所見が認められた。すなわち甲状腺濾胞細胞の過形成が 60ppm 暴露群雌雄に、また細胞質空胞化が同群雄のみに認められた。鼻部レベル III～VI における嗅上皮の変性及び唾液腺の扁平上皮化生が同群雌雄にみられた。

その他に脾臓におけるリンパ球の枯渇が 60ppm 暴露群の雌雄で認められたが、同様の所見が中間屠殺動物に認められなかったことから、切迫死亡に起因するストレスによる変化であると考えられた。またヘモジデリンと思われる褐色色素の所見が同群雌の脾に認められたが、血液学的検査において溶血性貧血の証拠を示さなかったことから、本所見はリンパ球の枯渇及びまたは萎縮脾に起因すると考えられた。死因として腺胃における潰瘍が 60ppm 暴露群雌に認められ、検体の刺激性が原因となった可能性があるものの、中間屠殺動物に同様の所見がみられなかったことから、ストレスによる可能性が高いと考えられた。

(1 年反復吸入/発がん性)

暴露 52 週時における中間屠殺動物; 検体暴露に関連する組織学的所見として、60ppm 暴露群の雌雄の甲状腺及び鼻部組織ならびに 20 及び 60ppm 暴露群の雌雄の唾液腺に次の所見が認められた。すなわち、甲状腺濾胞細胞の嚢胞状過形成を含む濾胞細胞過形成及び濾胞細胞の細胞質空胞化の増加が 60ppm 暴露群の雌雄で認められた。濾胞細胞における細胞質空胞化は一種の濾胞細胞の変性であると考えられた。所見の程度は雄においてより重度であった。鼻部レベル II～VI における甲介及び中隔の背側に沿った嗅上皮の変性性変化が 60ppm 暴露群雌雄において認められた。再生の指標と考えられる嚢胞が同時にみられた。

唾液腺導管上皮の扁平上皮細胞化生が 60ppm 暴露群の雌雄において高頻度に見られ、また 20ppm 暴露群雌雄において低頻度ではあるが認められた。関連する所見として唾液腺腺房細胞の萎縮が 60ppm 暴露群の雄で見られた。

全動物; 検体暴露に関連する次の組織学的所見が、甲状腺、鼻部組織及び唾液腺に認められた。すなわち、甲状腺濾胞細胞過形成が 60ppm 暴露群雌雄において、また濾胞細胞嚢胞、濾胞細胞の細胞質空胞化及び嚢胞状過形成が同群雄において認められた。甲状腺にみられた所見は雄において顕著であった。5 及び 20ppm 暴露群の雄においても濾胞細胞嚢胞及び嚢胞状過形成の発生頻度に若干の増加がみられたが、2 年間の暴露の結果、これらの群における濾胞細胞腺腫の発生率の増加、あるいはこの群における甲状腺ホルモン値に対する影響が認められなかったことから、これらの変化は有害ではないと考えられた。後嚢胞の数及び程度の増加が 60ppm 暴露群の雌雄で認められたが、これらの所見の毒性学的意義は不明である。甲状腺に認められた主要な所見を下表に示す。

(1年反復吸入/発がん性)

検査動物	性 別			雄				雌			
	暴露濃度 (ppm)			0	5	20	60	0	5	20	60
	臓器	所見	程 度								
全動物	検査動物数			60	60	60	70	60	60	60	70
	甲状腺	濾胞細胞過形成	軽 微	0	0	1	17	0	1	1	7
			軽 度	0	2	0	3	0	1	0	4
			中等度	0	0	0	1	0	0	0	1
			合 計	0	2	1	21	0	2	1	12
			MW	-	-	-	+	-	-	-	+
			F	-	-	-	*	-	-	-	*
	甲状腺	濾胞細胞嚢胞	軽 微	0	1	0	0	0	0	0	0
			軽 度	0	3	3	7	1	2	1	1
			中等度	1	0	1	1	0	0	0	0
			合 計	1	4	4	8	1	2	1	1
			MW	-	-	-	+	-	-	-	-
			F	-	-	-	*	-	-	-	-
	甲状腺	細胞質空胞化	軽 微	0	1	0	13	0	1	0	1
			軽 度	0	0	0	3	0	0	0	0
			合 計	0	1	0	16	0	1	0	1
			MW	-	-	-	+	-	-	-	-
			F	-	-	-	*	-	-	-	-
			甲状腺	濾胞細胞嚢胞状過形成	軽 微	0	1	0	1	0	2
	軽 度	1			3	0	6	0	0	0	2
	中等度	0			1	3	1	0	1	0	0
	重 度	0			0	1	0	0	0	0	0
	合 計	1			5	4	8	0	3	2	2
	MW	-			-	-	+	-	-	-	-
	F	-			-	-	*	-	-	-	-
	甲状腺	後鰓嚢胞			軽 微	6	7	9	18	9	9
			軽 度	3	3	1	8	4	6	9	9
			中等度	0	0	1	2	1	1	0	1
合 計			9	10	11	28	14	16	23	27	
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。

(1年反復吸入/発がん性)

鼻腔レベルⅡ～Ⅵの甲介及び中隔の背側に沿った嗅上皮に変性変化及び/または再生性の嚢胞様形成が 60ppm 暴露群の雌雄で認められた。再生の指標である嚢胞を伴わない鼻腔レベルⅢ～Ⅵの嗅上皮変性は 20ppm 暴露群雌雄でもみられた。5ppm 暴露群でも同様の嗅上皮の変性が極めて低い頻度で認められたが、対照群の動物においてもみられたことから、検体暴露には関連しないと判断された。

唾液腺導管の扁平上皮化生及び唾液腺腺房細胞の萎縮が全ての暴露群において認められたが、中間屠殺時と比較し、最終屠殺時に扁平上皮化生の程度の亢進がみられないこと、かつ唾液腺腫瘍（リンパ腫を除く）が認められなかったことから、これらの変化は有害でないと判断された。また、5ppm 暴露群の雄にみられたこれらの変化は、低頻度であり、また程度に経時的な進行がなく、さらに同群雄の体重変化との関連性がないことから、これらの所見は有害でないと考えられた。

[腫瘍性病変]

認められた全ての腫瘍性病変を表 2 に示す。

また全動物における甲状腺の濾胞細胞の腫瘍性所見のみを次表に示す。

性 別		雄					雌				
暴露濃度 (ppm)		0	5	20	60	Peto 解析	0	5	20	60	Peto 解析
組 織	所 見										
甲状腺	濾胞細胞腺腫 (B)	2/60	2/60	4/60	13/70*	↑	1/60	1/59	0/60	3/70	
	濾胞細胞癌 (M)	2/60	0/60	0/60	4/70*		1/60	0/59	1/60	2/70	
	濾胞細胞 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<0.001

*単発性及び多発性発現の腫瘍の両方を含む。

暴露 52 週までの途中死亡動物及び暴露 52 週時における中間屠殺動物；中間屠殺動物において甲状腺の濾胞細胞腺腫が、対照群の 10 例中 0 例に対し 60ppm 暴露群雄において 20 例中 3 例で認められた。

全動物；甲状腺の濾胞細胞腺腫が、対照群の雄及び雌においてそれぞれ 60 例中 2 及び 1 例にみられたのに対し、60ppm 暴露群の雄及び雌ではそれぞれ 70 例中 13 及び 3 例に認められた。また濾胞細胞癌が対照群の雄及び雌に 60 例中 2 及び 1 例にみられたのに対し、60ppm 暴露群の雄及び雌ではそれぞれ 70 例中 4 及び 2 例に認められた。雄において、甲状腺濾胞細胞腺腫（腺腫及び腺腫/癌の合計）発生頻度が統計学的に有意な用量相関の傾向を示し、対照群との対比較では甲状腺濾胞細胞腺腫及び甲状腺濾胞腺腫/癌の合計頻度が 60ppm 暴露群の雄において有意な増加を示した。

以上の結果から、本剤のラットに対する 1 年間反復吸入暴露毒性試験/発がん性併合試験における影響として、20ppm 暴露群の雄または雌において甲状腺ホルモン値及び甲状腺刺激ホルモン値の変動、甲状腺肥大及び鼻腔における嗅上皮の変性が認められたので、非腫瘍性（全身毒性）の無毒性量は 5ppm であると判断される。また、60ppm 暴露群において甲状腺濾胞細胞腺腫が認められたことから、腫瘍性の無毒性量は 20ppm 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。

(1年反復吸入/発がん性)

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。

(1年反復吸入/発がん性)

(1年反復吸入/発がん性)

表1 [非腫瘍性病変]

検査動物	性別			雄				雌					
	暴露濃度 (ppm)			0	5	20	60	0	5	20	60		
	臓器	所見	程度										
途中死亡	検査動物数			33	27	26	33	31	27	27	32		
	甲状腺	濾胞細胞過形成		軽微	0	0	0	6	0	1	0	5	
		細胞質空胞化		軽微	0	1	0	2	0	0	0	2	
	鼻腔	レベルIII 嗅上皮	変性	軽微	0	0	1	8	0	1	2	9	
				軽度	0	0	0	4	0	0	0	2	
				中等度	0	0	0	5	0	0	0	1	
			レベルIV 嗅上皮	変性	軽微	0	1	3	13	0	0	1	10
					軽度	0	0	0	9	0	0	1	7
					中等度	0	0	0	7	0	0	0	7
		レベルV 嗅上皮	変性	軽微	0	0	2	8	0	0	2	6	
				軽度	0	0	0	12	0	0	1	13	
				中等度	0	0	0	7	0	0	0	6	
			レベルVI 嗅上皮	変性	軽微	0	0	0	3	0	0	0	4
					軽度	0	1	1	1	0	0	1	8
					中等度	0	0	1	0	0	0	1	8
	唾液腺	扁平上皮化生		軽微	0	2	12	14	0	1	8	19	
				軽度	0	0	1	17	0	2	3	6	
	脾	リンパ球枯渇		軽微	0	0	1	1	3	0	2	0	
				軽度	3	0	2	7	2	0	4	5	
				中等度	1	1	0	0	0	0	0	3	
		褐色色素		軽微	1	2	1	2	10	4	6	7	
				軽度	1	1	1	2	6	1	3	10	
				中等度	0	0	0	0	0	1	1	2	
	腺胃	潰瘍		軽微	0	0	1	0	0	0	1	0	
				軽度	0	1	1	2	1	1	1	0	

統計検定実施せず

(1年反復吸入/発がん性)

表1 [非腫瘍性病変] (続き)

検査動物	性別			雄				雌				
	暴露濃度 (ppm)			0	5	20	60	0	5	20	60	
	臓器	所見	程度									
中間屠殺	検査動物数			10	10	10	20	10	10	10	20	
	甲状腺	濾胞細胞過形成	軽微	0	0	1	8	0	0	0	1	
			軽度	0	1	0	0	0	0	0	1	
		濾胞細胞嚢胞	軽度	0	0	0	2	0	0	0	0	
			中等度	0	0	0	1	0	0	0	0	
	細胞質空胞化		軽微	0	1	0	8	0	0	0	0	
	鼻腔	レベルII 嗅上皮	変性	軽微	1	0	1	2	0	0	0	1
				軽度	0	0	0	1	0	0	0	0
		レベルIII 嗅上皮	変性	軽微	0	0	0	13	0	0	0	1
				嚢胞	軽微	0	0	0	11	0	0	0
		レベルIV 嗅上皮	変性	軽微	0	0	0	11	0	1	0	6
				軽度	0	0	0	4	0	0	0	0
			嚢胞	軽微	0	0	0	10	0	0	1	10
				軽度	0	0	0	1	0	0	0	0
		レベルV 嗅上皮	変性	軽微	0	0	1	6	0	0	0	12
				軽度	0	0	0	10	0	0	0	3
			嚢胞	中等度	0	0	0	2	0	0	0	0
				軽微	0	0	0	12	0	0	0	11
			軽度	0	0	0	2	0	0	0	4	
				0	0	0	2	0	0	0	4	
		レベルVI 嗅上皮	変性	軽微	0	0	0	11	0	0	0	7
				軽度	0	0	0	5	0	0	0	1
	嚢胞		軽微	0	0	0	11	0	0	0	8	
			軽度	0	0	0	5	0	0	0	0	
	唾液腺	扁平上皮化生		軽微	0	0	2	9	0	0	3	15
				軽度	0	0	1	6	0	0	0	3
				中等度	0	0	0	1	0	0	0	0
		腺房細胞萎縮		軽微	0	0	0	5	0	0	0	0
軽度				0	0	0	2	0	0	0	1	
中等度				0	0	0	1	0	0	0	0	

統計検定実施せず

(1年反復吸入/発がん性)

表1 [非腫瘍性病変] (続き)

検査動物	性別			雄				雌					
	暴露濃度 (ppm)			0	5	20	60	0	5	20	60		
	臓器	所見	程度										
全動物	検査動物数			60	60	60	70	60	60	60	70		
	甲状腺	濾胞細胞過形成	軽微	0	0	1	17	0	1	1	7		
			軽度	0	2	0	3	0	1	0	4		
			中等度	0	0	0	1	0	0	0	1		
		濾胞細胞嚢胞	軽微	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
			軽度	0	3	3	7	1	2	1	1		
			中等度	1	0	1	1	0	0	0	0		
		細胞質空胞化	軽微	0	1	0	13	0	1	0	1		
			軽度	0	0	0	3	0	0	0	0		
		濾胞細胞嚢胞状過形成	軽微	0	1	0	1	0	2	2	0		
			軽度	1	3	0	6	0	0	0	2		
			中等度	0	1	3	1	0	1	0	0		
			重度	0	0	1	0	0	0	0	0		
		後鰓嚢胞	軽微	6	7	9	18	9	9	14	17		
			軽度	3	3	1	8	4	6	9	9		
			中等度	0	0	1	2	1	1	0	1		
		鼻腔	レベルII 嗅上皮	変性	軽微	1	0	1	6	0	0	0	1
				軽度	0	0	0	2	0	0	0	0	
			囊胞	軽微	0	0	0	2	0	0	0	0	
	軽度			0	0	1	31	0	1	4	17		
	レベルIII 嗅上皮		変性	軽度	0	0	0	5	0	0	0	2	
			中等度	0	0	0	5	0	0	0	1		
	囊胞		軽微	0	0	0	16	0	0	0	8		
			軽度	0	1	0	0	0	0	0	1		
	レベルIV 嗅上皮		変性	軽微	0	2	4	33	0	1	2	26	
				軽度	0	0	0	18	0	0	1	9	
			中等度	0	0	0	7	0	0	0	7		
			重度	0	0	0	1	0	0	0	1		
	囊胞		軽微	0	0	0	20	1	0	1	22		
			軽度	0	0	0	1	0	0	0	0		
	レベルV 嗅上皮		変性	軽微	0	1	4	23	0	0	3	29	
				軽度	0	0	0	28	0	0	1	21	
			中等度	0	0	0	9	0	0	0	6		
			重度	0	0	0	3	0	0	0	4		
	囊胞		軽微	0	0	0	29	0	0	1	31		
			軽度	0	0	0	6	0	0	0	4		
	レベルVI 嗅上皮		変性	軽微	1	0	2	18	0	0	1	24	
				軽度	0	0	1	26	0	0	1	18	
			中等度	0	0	0	8	0	0	0	7		
			重度	0	0	0	2	0	0	0	2		
	囊胞	軽微	0	0	0	17	0	0	0	28			
		軽度	0	0	0	2	0	0	0	0			
	唾液腺	扁平上皮化生	軽微	1	3	22	31	0	1	19	44		
			軽度	0	1	3	31	0	2	6	12		
			中等度	0	0	0	1	0	0	0	2		
		腺房細胞萎縮	軽微	0	2	2	16	0	2	2	8		
			軽度	0	3	2	5	0	0	3	2		
			中等度	0	0	1	1	0	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。

(1年反復吸入/発がん性)

表2 [腫瘍性病変]

検査動物	性別		雄				雌			
	暴露濃度 (ppm)		0	5	20	60	0	5	20	60
	組織	所見								
中間屠殺	副腎皮質	腺腫 (B)	0/10	NA	NA	0/20	0/10	NA	0/2	1/20
	乳腺	線維腺腫 (B)	—	—	—	—	1/10	NA	1/1	0/18
		腺癌 (M)	—	—	—	—	0/10	NA	NA	1/18
	卵巣	悪性顆粒膜細胞腫 (B)	—	—	—	—	1/10	NA	NA	0/20
	ジンバル腺	腺腫 (B)	0/10	NA	NA	1/19	0/10	NA	NA	0/20
	下垂体前葉	腺腫 (B)	1/10	1/1	NA	2/20	2/10	2/2	1/3	3/20
	甲状腺	濾胞細胞腺腫 (B)	0/10	0/10	0/10	3/20	0/10	0/10	0/10	1/20
膀胱	ポリープ (B)	0/10	NA	NA	0/20	0/10	NA	NA	1/20	
全動物	副腎皮質	肉腫 (M)	0/60	1/35	0/37	0/69	0/60	0/45	0/46	0/70
		腺腫 (B)	0/60	0/35	1/37	1/69	0/60	0/45	0/46	2/70
	副腎髄質	悪性褐色細胞腫 (M)	0/60	1/32	0/31	0/68	0/59	1/30	0/26	0/69
		悪性褐色細胞腫 (M) 多発性	0/60	0/32	1/31	0/68	0/59	0/30	0/26	0/69
		良性褐色細胞腫 (B)	11/60	3/32	6/31	2/68	0/59	2/30	1/26	2/69
		悪性褐色細胞腫 (B) 多発性	0/60	2/32	1/31	1/68	0/59	0/30	0/26	0/69
	大動脈	胸部 脂肪肉腫 (M)	1/60	0/26	0/27	0/70	0/60	0/27	0/27	0/69
	胸骨骨髓	悪性褐色細胞腫 (M)	0/60	1/26	0/25	0/70	0/60	0/27	0/27	0/68
	脳	悪性星状膠細胞腫 (M)	0/60	1/27	0/26	2/69	0/60	0/27	0/28	0/70
		良性星状膠細胞腫 (B)	0/60	0/27	0/26	1/69	0/60	0/27	0/28	1/70
		悪性細網症 (M)	0/60	0/27	0/26	1/69	0/60	0/27	0/28	0/70
		癌 (M)	0/60	0/27	0/26	1/69	1/60	1/27	0/28	0/70
	盲腸	肉腫 (M)	0/60	1/27	0/26	0/70	0/60	0/28	0/28	0/70
	結腸	肉腫 (M)	0/60	1/27	0/26	0/70	0/60	0/27	0/27	0/70
	十二指腸	癌 (M)	0/60	0/27	1/27	0/70	0/60	0/28	0/27	0/70
	精巣上体	肉腫 (M)	0/60	1/30	0/30	0/70	—	—	—	—
	眼/視神経	癌 (M)	1/60	0/28	0/26	0/70	0/60	0/27	0/27	0/70
	心	脂肪肉腫 (M)	0/60	0/27	1/27	0/70	0/60	0/27	0/27	0/70
		悪性シュワン細胞腫 (M)	2/60	1/27	0/27	0/70	0/60	0/27	0/27	0/70
	ハーダー腺	扁平上皮癌 (M)	1/2	0/3	0/1	NA	0/1	NA	0/1	NA
	回腸	癌 (M)	0/60	0/27	0/26	1/69	0/60	0/28	0/28	0/70
	空腸	癌 (M)	1/60	0/27	0/27	0/70	0/60	0/29	0/27	0/70
		平滑筋腫	0/60	0/27	0/27	0/70	0/60	1/29	0/27	0/70
	腎	悪性星状膠細胞腫 (B)	0/60	1/33	0/38	0/70	0/60	0/29	0/31	0/70
		脂肪腫 (B)	0/60	0/33	1/38	0/70	0/60	0/29	0/31	0/70
		脂肪肉腫 (M)	0/60	0/33	0/38	0/70	1/60	0/29	0/31	0/70
	肝	肝細胞癌 (M)	0/60	0/38	0/35	0/70	1/60	0/36	0/36	0/70
肝細胞腺腫 (B)		1/60	1/38	0/35	1/70	1/60	0/36	0/36	1/70	
肝細胞腺腫 (B) 多発性		1/60	0/38	0/35	0/70	0/60	0/36	0/36	0/70	

Peto 解析 有意差なし (単発性と多発性の腫瘍は合わせて検定)

注) (B) : 良性腫瘍 (M) 悪性腫瘍

(1年反復吸入/発がん性)

表2 「腫瘍性病変」 (続き)

検査動物	性別		雄				雌			
	暴露濃度 (ppm)		0	5	20	60	0	5	20	60
	組織	所見								
全動物	肺	癌 (M)	0/60	0/35	0/31	0/70	0/60	0/33	0/29	1/70
		胸郭 脂肪肉腫 (M)	0/60	0/35	0/31	1/70	0/60	1/33	0/29	0/70
		悪性星状膠細胞腫 (M)	0/60	1/35	0/31	0/70	0/60	1/33	0/29	0/70
		腺癌 (M)	1/60	0/35	0/31	0/70	1/60	0/33	0/29	0/70
		脂肪肉腫 (M)	0/60	1/35	0/31	0/70	1/60	0/33	0/29	0/70
	喉頭	癌 (M)	0/59	0/27	0/26	0/70	1/60	0/27	0/27	0/70
	乳腺	腺癌 (M)	1/6	0/6	1/4	0/2	6/53	10/37	4/38	6/53
		腺癌 (M) 多発性	0/6	0/6	0/4	0/2	1/53	1/37	0/38	4/53
		線維腺腫 (B)	1/6	2/6	1/4	0/2	19/53	12/37	15/38	8/53
		線維腺腫 (B) 多発性	0/6	0/6	0/4	0/2	3/53	6/37	4/38	2/53
		腺腫 (B)	0/6	0/6	0/4	0/2	2/53	0/37	0/38	1/53
		線維腫 (B)	0/6	0/6	0/4	0/2	1/53	0/37	0/38	0/53
		骨肉腫 (M)	0/6	0/6	0/4	0/2	0/53	0/37	1/38	0/53
	縦隔リンパ節	肉腫 (M)	0/6	0/6	0/4	0/2	1/53	0/37	0/38	0/53
		悪性星状膠細胞腫 (M)	0/59	1/29	0/27	0/68	0/60	0/27	0/27	0/70
	気管支リンパ節	肉腫 (M)	0/59	1/29	0/27	0/68	0/60	0/27	0/27	0/70
	ジンバル腺	悪性星状膠細胞腫 (M)	0/45	1/21	0/18	0/57	0/48	0/22	0/21	0/53
	膵	腺腫 (B)	0/43	0/19	0/18	1/59	0/42	0/21	0/20	0/47
		腺癌 (M)	0/43	0/19	1/18	0/59	0/42	0/21	0/20	0/47
		悪性星状膠細胞腫 (M)	0/59	1/27	0/28	0/69	0/60	0/27	0/27	0/70
		肉腫 (M)	0/59	1/27	0/28	0/69	0/60	0/27	0/27	0/70
	卵巣	島細胞 腺腫 (B)	4/59	0/27	2/28	1/69	0/60	0/27	0/27	0/70
		島細胞 癌 (M)	0/59	0/27	2/28	0/69	0/60	0/27	0/27	0/70
	下垂体	悪性顆粒膜細胞腫 (M)	—	—	—	—	1/60	0/37	0/33	0/70
		良性黄体腫 (B)	—	—	—	—	0/60	0/37	0/33	1/70
	前立腺	前葉 腺腫 (B)	21/60	20/34	28/38	30/69	46/60	42/50	39/48	36/70
		前葉 癌 (M)	1/60	0/34	0/38	1/69	1/60	1/50	0/48	0/70
		中間部 腺腫 (B)	1/60	0/34	0/38	0/69	0/60	0/50	0/48	0/70
	腺胃部	肉腫 (M)	0/60	1/37	0/33	0/69	—	—	—	—
	無腺部	肉腫 (M)	0/60	1/29	0/27	0/70	0/60	0/29	0/29	0/70
		線維肉腫 (M)	1/60	0/29	0/27	0/70	0/60	0/29	0/29	0/70
	骨格筋	肉腫 (M)	0/60	1/27	0/25	0/70	0/60	0/28	0/28	0/70
扁平上皮乳頭腫 (B)		0/60	0/27	0/25	0/70	1/60	0/28	0/28	0/70	
	線維肉腫 (M)	0/60	0/27	0/27	0/70	0/60	0/27	0/27	1/70	

Peto 解析 有意差なし (単発性と多発性の腫瘍は合わせて検定)

注) (B) : 良性腫瘍 (M) 悪性腫瘍

(1年反復吸入/発がん性)

表2 「腫瘍性病変」 (続き)

検査動物	性 別		雄				雌			
	組 織	所 見	暴露濃度 (ppm)				暴露濃度 (ppm)			
			0	5	20	60	0	5	20	60
全動物	皮膚	悪性基底細胞腫瘍 (M)	1/59	0/30	0/30	1/69	0/59	0/29	0/29	0/70
		扁平上皮癌 (M)	1/59	0/30	0/30	0/69	0/59	0/29	0/29	0/70
		脂肪肉腫 (M)	0/59	0/30	0/30	1/69	0/59	0/29	0/29	1/70
		扁平上皮乳頭腫 (B)	0/59	1/30	0/30	0/69	0/59	0/29	0/29	0/70
		線維腫 (B)	3/59	1/30	1/30	2/69	0/59	0/29	0/29	0/70
		良性角化棘細胞腫 (B)	3/59	2/30	3/30	1/69	0/59	0/29	1/29	0/70
		脂肪腫 (B)	0/59	1/30	1/30	0/69	0/59	0/29	1/29	0/70
		線維肉腫 (M)	0/59	0/30	1/30	0/69	0/59	0/29	0/29	2/70
		良性血管周皮腫 (M)	0/59	1/30	0/30	0/69	0/59	0/29	0/29	0/70
		皮脂腺癌 (M)	0/59	0/30	0/30	0/69	0/59	0/29	1/29	0/70
	脾	悪性基底細胞腫瘍 (M)	0/60	1/27	0/28	0/70	0/60	0/29	0/29	0/70
	精嚢腺	肉腫 (M)	0/60	1/30	0/29	0/70	—	—	—	—
	精 巢	肉腫 (M)	0/60	1/31	0/31	0/70	—	—	—	—
	甲状腺	濾胞細胞腺腫 (B) *	2/60	2/60	4/60	12/70	1/60	1/59	0/60	3/70
		C細胞腺腫 (B)	3/60	6/60	2/60	7/70	4/60	6/59	2/60	2/70
		濾胞細胞癌 (M) *	2/60	0/60	0/60	3/70	1/60	0/59	1/60	2/70
		濾胞細胞腺腫 (B) 多発性*	0/60	0/60	0/60	1/70	0/60	0/59	0/60	0/70
		濾胞細胞癌 (M) 多発性*	0/60	0/60	0/60	1/70	0/60	0/59	0/60	0/70
		C細胞癌 (M)	0/60	0/60	0/60	1/70	1/60	2/59	0/60	1/70
	C細胞腺腫 (B) 多発性	0/60	1/60	0/60	0/70	0/60	0/59	0/60	0/70	
	上皮小体	腺腫 (B)	0/44	0/23	1/22	0/43	1/41	2/24	0/23	0/51
	膀胱	移行上皮癌 (M)	1/60	0/28	0/25	0/70	0/59	0/28	0/27	0/70
		肉腫 (M)	0/60	1/28	0/25	0/70	0/59	0/28	0/27	0/70
		移行上皮乳頭腫 (B)	0/60	0/28	1/25	0/70	0/59	0/28	0/27	0/70
		ポリープ (B)	0/60	0/28	0/25	0/70	0/59	0/28	0/27	1/70
	尾	扁平上皮乳頭腫 (B)	1/16	0/16	0/22	0/22	0/12	0/7	0/13	0/9
	子宮	子宮内膜間質ポリープ (B)	—	—	—	—	8/60	4/34	2/34	0/70
		扁平上皮乳頭腫 (B)	—	—	—	—	0/60	1/34	0/34	0/70
	子宮頸部	線維肉腫 (M)	—	—	—	—	0/60	0/31	0/29	1/70
		癌 (M)	—	—	—	—	1/60	0/31	0/29	0/70
悪性シュワン細胞腫 (M)		—	—	—	—	0/60	0/31	0/29	1/70	
線維肉腫 (M)		—	—	—	—	0/60	1/31	0/29	0/70	
子宮内膜間質ポリープ (B)		—	—	—	—	0/60	1/31	0/29	0/70	
膣	悪性シュワン細胞腫 (M)	—	—	—	—	0/60	0/30	1/28	1/70	
	線維肉腫 (M)	—	—	—	—	0/60	0/30	0/28	1/70	
	ポリープ (M)	—	—	—	—	0/60	2/30	1/28	0/70	

甲状腺の濾胞細胞を除き、Peto解析で有意差なし（単発性と多発性の腫瘍は合わせて検定）。

*：甲状腺の濾胞細胞については病理組織学的検査「腫瘍性病変」の項に示した。

注) (B)：良性腫瘍 (M) 悪性腫瘍

(1年反復吸入/発がん性)

表2 [腫瘍性病変] (続き)

検査動物	性別		雄				雌			
	暴露濃度 (ppm)		0	5	20	60	0	5	20	60
	組織	所見								
全動物	全身性	悪性リンパ腫 (M)	2/3	1/3	3/4	1/3	0/1	2/4	1/2	0/3
		組織球性肉腫 (M)	2/3	1/3	3/4	1/3	0/1	1/4	0/2	1/3
		血管肉腫 (M)	0/3	0/3	0/4	0/3	0/1	0/4	1/2	1/3
		血管腫 (B)	0/3	0/3	1/4	0/3	0/1	0/4	0/2	0/3
		肥満細胞腫瘍 (B)	0/3	0/3	0/4	0/3	0/1	1/4	0/2	0/3
		顆粒球性白血病 (M)	1/3	0/3	0/4	0/3	1/1	0/4	0/2	1/3
	鼻腔レベルII	悪性基底細胞腫瘍 (M)	0/60	0/60	0/60	1/70	0/59	0/60	0/60	0/70
		線維肉腫 (M)	0/60	0/60	0/60	1/70	0/59	0/60	0/60	0/70
	鼻腔レベルIII	悪性基底細胞腫瘍 (M)	0/60	0/60	0/60	1/70	0/59	0/60	0/60	0/70
	鼻腔レベルIV	悪性基底細胞腫瘍 (M)	0/60	0/60	0/60	1/70	0/59	0/60	0/60	0/70
		扁平上皮癌 (M)	1/60	0/60	0/60	0/70	0/59	0/60	0/60	0/70
	鼻腔レベルV	悪性基底細胞腫瘍 (M)	0/60	0/60	0/60	1/70	0/59	0/60	0/60	0/70
		扁平上皮癌 (M)	2/60	0/60	0/60	0/70	0/59	0/60	0/60	0/70
	鼻腔レベルVI	悪性基底細胞腫瘍 (M)	0/59	0/60	0/60	1/70	0/59	0/60	0/60	0/70
		扁平上皮癌 (M)	1/59	0/60	0/60	0/70	0/59	0/60	0/60	0/70
	骨	扁平上皮癌 (M)	1/3	NA	0/1	0/2	NA	NA	NA	NA
		骨腫 (B)	0/3	NA	0/1	0/2	NA	NA	NA	NA
	腹部軟組織	肉腫 (M)	NA	1/1	0/1	0/2	0/1	NA	NA	NA
		脂肪肉腫 (M)	NA	0/1	0/1	1/2	0/1	NA	NA	NA
	胸部軟組織	脂肪肉腫 (M)	2/2	1/1	0/1	2/2	0/1	NA	NA	NA
横隔膜	脂肪肉腫 (M)	NA	NA	1/1	NA	NA	NA	NA	NA	

Peto解析 有意差なし

注) (B) : 良性腫瘍 (M) 悪性腫瘍

(繁殖毒性)

1 2) 繁殖毒性及び催奇形性

① ラットを用いた反復吸入暴露による繁殖毒性試験

(資料 R-1)

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® (SD) IGS BR 系ラット、1 群雌雄各 30 匹、暴露開始時 F0 世代 6 週齢

暴露期間： F0 世代から F1 世代の最終剖検までの 2 世代にわたって反復吸入暴露させた。即ち、F0 世代では 6 週齢より交配開始時までの 70 日間及び交配開始から妊娠 20 日まで、並びに F0 分娩後、F1 の哺乳 5 日から離乳まで、更に最終剖検の前日まで、1 日 6 時間反復吸入暴露を行った (2001 年 6 月 12 日～2001 年 10 月 22 日)。

また、F1 世代では F1 児離乳後 28 日齢から交配開始までの 70 日間及び交配開始から妊娠 20 日まで、並びに F1 分娩後、F2 児離乳時までの 21 日間、1 日 6 時間反復吸入暴露した (2001 年 10 月 4 日～2002 年 3 月 8 日)。

なお、雄動物に対しては F0 及び F1 世代の育成期間中、交配中、授乳中更に交配の必要がなくなるまで継続的に反復吸入暴露を行った。

暴露方法： 1 日 6 時間、全身吸入暴露により実施した。

実際濃度；F0 世代の平均暴露濃度は 0、5、20 及び 50ppm であり、F1 世代の平均暴露濃度は 0、5、21 及び 49ppm であった。なお、対照群として通気のみ暴露群を設けた。

設定濃度；F0 世代及び F1 世代における暴露期間の設定濃度を 0、5、20 及び 50ppm とした。

濃度設定根拠；

粒子径分布；揮発性蒸気であり粒子径は測定しなかった。

(繁殖毒性)

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 全暴露期間中の平均通気量は 456～457L/分
チャンバー内温度 全暴露期間中の平均温度は 21～24℃
チャンバー内湿度 全暴露期間中の平均湿度は 44～54%
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 7 日間、動物を全身暴露させた。雌雄ラットは生育段階から離乳時まで 2 世代にわたって連続的に暴露させた。但し次の場合は対照群を含む全試験群とも暴露を中止した。即ち、妊娠 22 日（出産日）及び出産後 5 日間（哺乳 5 日間）は暴露を中止し、F1 児は 28 日齢より暴露を開始した。理由として出産時より哺乳 5 日までは哺乳児の生存率を保つため、また、21 日離乳直後から吸入暴露させると対照群を含む全暴露群で死亡率が高くなったためである。
チャンバー内のヨウ化メチル濃度は 1 日 6 時間暴露中 9～10 回チャンバー内の空気を採取して測定した。

交配・調整・選抜及び観察・検査項目：概要を後頁の表にまとめた。

交配及び妊娠の確認；交配は雌の発情を交配前 21 日間あるいは 22 日間膣垢検査により確認し、雌雄 1 対 1 で同居させた。翌日膣栓及び膣垢中における精子の検査により交尾を確認した。妊娠の確認は触診及び出産をもって行った。妊娠 0 日は交配確認日とした。交配継続の限度を 14 日間とした。

繁殖性に関する指標；交配、妊娠及び出産時の観察に基づき、次の指標を算出した。

$$\text{交尾率} = \frac{\text{交尾した動物数}}{\text{交配に用いた動物数}} \times 100$$

$$\text{雌受胎率} = \frac{\text{妊娠動物数}}{\text{交尾した雌動物数}} \times 100$$

$$\text{雄授胎率} = \frac{\text{妊娠させた雄動物数}}{\text{交尾に用いた雄動物数}} \times 100$$

$$\text{出産率} = \frac{\text{生存児出産雌数}}{\text{妊娠雌数}} \times 100$$

$$\text{同腹生存児数} = \frac{\text{出産時の総生存児数}}{\text{生存児出産腹数}}$$

(繁殖毒性)

観察・検査項目及び結果：概要を表「結果の概要」に示した。

一般状態の観察結果；全ての動物について週 1 回詳細な身体検査を行い、生死及び一般状態を毎日観察した。

F0 世代の親動物では対照群を含む全ての暴露群雌雄で死亡動物はみられず、また、検体暴露に関連する異常所見は認められなかった。検体暴露群雌に脱毛、浮腫、落屑、体表の付着物、排便量減少、軟便、不正切歯が散見されたが対照群においても同程度発現し検体暴露による関連性はなかった。

F1 世代では、対照群、5 及び 50ppm 暴露群雄で各々 1、1 及び 2 例の死亡が認められたが、死亡前の一般症状に異常はみられず検体暴露に関連する所見はみられなかった。また、対照群雌 1 例を切迫屠殺した。一般状態に検体暴露の影響は認められなかった。

交尾率・受胎率の検査結果；性周期を 21 日間観察した後、雌雄を同居させ、膣垢中精子の観察、及び交配開始後膣腔の確認によって妊娠を判定した。妊娠徴候の確認日を妊娠 0 日とした。

F0 世代の対照群及び全暴露群雌雄における交尾率はいずれも 90%以上を示し検体暴露に関連する影響はみられず、受胎率にも検体暴露の影響はみられなかった。

F1 世代における交尾率及び受胎率にも検体暴露の影響はみられなかった。

性周期の検査結果；交配前 21 日間膣垢を採取、検鏡し性周期を観察した。

F0 世代における検体暴露群の性周期は対照群及び同研究所のバックグラウンドデータの平均性周期に比較し、やや長い傾向を示したが、対照群と比較して統計学的有意差はみられず、検体暴露の影響はないと判断された。

F1 世代でも検体暴露による影響は認められなかった。

体重変化；F0 及び F1 世代の雄の体重は試験期間中、毎週 1 回及び計画屠殺前に測定し、雌については受胎まで毎週 1 回測定した。雌の妊娠期間は妊娠 0、4、7、11、14 及び 20 日に体重を測定し、哺乳期は 1、4、7、14 及び 21 日齢時に測定した。

親動物では、交配時における F0 世代の 50ppm 暴露群雌で検体暴露に関連した統計学的に有意な体重増加抑制が観察された。また、F1 世代の交配時における 50ppm 暴露群雄で検体暴露に関連した体重増加抑制がみられた。

また、妊娠期間における F0 及び F1 雌の 50ppm 暴露群で統計学的に有意な体重増加抑制が観察された。

哺乳時における F0 世代雌の体重には検体暴露の影響はみられなかったが、F1 世代雌に統計学的に有意ではないが体重増加抑制が認められた。

児動物では、20 及び 50ppm 暴露群の F1 児及び F2 児で、生後 4~21 日までに体重増加抑制及び体重の低下が認められた。

摂餌量； 体重測定時に摂餌量を測定した。

F0 世代及び F1 世代の生育時における摂餌量に増減が散見されたが、検体暴露に関連する影響はみられなかった。

哺乳時における F1 世代雌の 20 及び 50ppm 暴露群で統計学的に有意な摂餌量の減少が認められた。

妊娠期間；妊娠の徴候が認められた後分娩までの期間を記録した。

F0 世代 50ppm 暴露雌の妊娠期間は対照群に比較して統計学的に有意に長かったが、本試験を実施した試験機関におけるバックグラウンドデータの範囲内

(繁殖毒性)

であり、また、F1 世代にはみられなかったことから検体暴露による影響とは考えられなかった。

精子形成指標（精子数、精子形成数、精子の運動性、精子の形態）；雄の剖検直後に精巣及び精巣上体を摘出して測定した。

F1 及び F2 世代の雄親動物の精子に対する検体暴露の影響は認められなかった。

肉眼的剖検所見；全ての F0 親及び F1 親の死亡動物及び切迫屠殺動物はその都度剖検し、F0 親動物は F1 世代選抜後全ての生存動物について剖検、また、F1 親動物は F2 児の離乳後全ての生存動物について剖検して肉眼的観察を行った。また、F1 児及び F2 児の雌雄については離乳時に剖検した。

F0 雌雄の肉眼的剖検所見に検体暴露の影響は認められなかった。

F1 親の死亡動物では 50ppm 暴露群雄 2 例に肺の暗赤色化または肝肥大が観察され、対照群雌 1 例の切迫屠殺動物に脾の肥大が観察されたが、計画屠殺動物には検体暴露の影響は認められなかった。

臓器重量；F0 及び F1 親の計画屠殺時に全生存動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比を算出した。

副腎、脳、腎、肝、卵巣、下垂体、前立腺、精嚢及び凝固腺、脾、精巣及び精巣上体、胸腺及び子宮。

また、生後 21 日に F1 児及び F2 児（腹当たり雌雄各 1 匹）、生後 35 日に F1 児（腹当たり雌雄各 1 匹）について、脳、脾、胸腺重量を測定した。

F0 世代では、親動物において 50ppm 暴露群雌雄の副腎重量及び対体重比で対照群に比較して統計学的に有意な減少がみられ、20 及び 50ppm 暴露群雄に胸腺重量及び/または対体重比の有意な増加がみられた。これらは検体暴露による影響と考えられるが、これらに関連する病理組織学的所見は認められなかった。以上の他に統計学的有意差のみみられた脳、肝、腎、脾の重量あるいは対体重比は正常値の変動範囲内であり検体暴露の影響とは考えられなかった。

児動物では、20ppm 及び 50ppm 暴露群雌雄で胸腺重量の減少が認められた。F1 世代で検体投与に関連する所見として、親動物では 20 及び 50ppm 暴露群雄の胸腺及び 50ppm 暴露群雌雄の副腎において、重量あるいは対体重比の増加又は減少が認められた。しかし、これらに関連する病理組織学的所見は認められなかった。

20 及び 50ppm 暴露群雄の精巣または精巣上体の重量あるいは対体重比に減少がみられたが、これらは体重増加抑制による二次的影響によるものと考えられた。以上の他に脳、肝、腎の重量あるいは対体重比に変動がみられたが、正常値の変動範囲内であり検体暴露の影響とは考えられなかった。

児動物では、20 及び 50ppm 暴露群雌雄で胸腺及び脾の重量減少が認められた。

病理組織学的検査；全ての死亡親動物及び F0 及び F1 世代の最高暴露群及び対照群の生存親動物を対象として、以下の組織について病理標本を作成し、検鏡した。

副腎、脳、頸管、精巣上体、腎、肝、肺、鼻腔、卵巣、下垂体、前立腺、精嚢及び凝固腺、脾、精巣、胸腺、子宮及び卵管、膣、輸精管、肉眼的病変部。なお、鼻腔（レベル I～IV）は標的器官であることから 5 及び 20ppm 暴露群についても検査した。

F0 世代親では 50ppm 暴露群雌雄の鼻腔レベル II～IV における嗅上皮の変性が対照群に比較して有意に増加した。

F1 世代の 50ppm 暴露群雄の鼻腔レベル II 及び雌の鼻腔レベル II、III における

（繁殖毒性）

嗅上皮の変性が対照群に比較して有意に増加した。この変性は嗅上皮の高さの減少に伴う、支持細胞の欠落、神経上皮細胞の空胞化及び剥離を特徴としている。また、50ppm 暴露群雌親の卵巣における原始卵胞の増加と黄体の減少が観察された。

同腹児数；出産時から離乳まで同腹児数を測定した。

F1 児では 50ppm 暴露群における出産日において同腹生存児数の減少が観察され、0～4 日の生存率に低下が見られた。生存児数の減少は対照群に比較して統計学的に有意ではなかったが、同研究所のバックグラウンドデータよりも低い値であり、検体暴露に関連すると考えられた。しかし、産児数及び性比には検体暴露の影響はみられなかった。F2 児においても 50ppm 暴露群で同腹生存児数及び産児数の減少が観察され、0～4 日の生存率に低下がみられた。

以上の結果より、F0 及び F1 世代における親動物の全身毒性に対する無毒性量は 5ppm であり、F0 世代の繁殖毒性に対する無毒性量は 50ppm であると考えられた。F1 世代親の繁殖毒性に対する無毒性量は、50ppm 暴露群雌親における卵巣の原始卵胞の増加及び黄体及び着床数の減少から、20ppm であった。また、F1 及び F2 児動物に対する無毒性量は 5ppm であった。

(繁殖毒性)

試験設計

世代	期間 (週間)	交配・調整・選抜	観察・検査項目	
F0	生育 (10 週)	雌雄 1 対 1 で交配。交配は膈垢中の精子及び膈栓の観察で確認 (確認日を妊娠 0 日とした)	体重、餌を週 1 回測定、交配前 3 週間発情周期を検査	
	交配 (2 週)		交配状況の観察 交配終了時雄を病理組織学的検査、精子検査	
	妊娠 (3 週)		妊娠 0、4、7、11、14 及び 20 日目に体重及び餌を測定	
	出産		出産状況の観察 新生児数、死産児数、外表異常、性別及び同腹生存児体重測定 母動物の出産後 1、4、7、14 及び 21 日目に体重及び餌を測定	
	哺育 (3 週)		出産後 4 日目各同腹児数を雄 4 匹、雌 4 匹に調整 (不可能な場合、雌雄計 8 匹)	1、4、7、14 及び 21 日目に生存児数、児体重測定、なお、途中死亡及び 4 日目屠殺の新生児について異常の検査
	離乳		継代用として各群雌雄各 30 匹ずつ、各腹から無作為に選抜。	母動物の対照群と最高投与群について病理組織学的検査。また継代用以外の児動物を屠殺し、肉眼病理検査
F1	生育 (10 週)	(F0 世代に準ずる)	性成熟の観察 (F0 世代に準ずる)	
	交配 (2 週)			
	妊娠 (3 週)			
	出産		(F0 世代に準ずる)	
	哺育 (3 週)		(F0 世代に準ずる)	
	離乳		(F1 世代に準ずる)	
F2	生育 (3 週)		離乳後 3 週に屠殺し、各群雌雄 1 匹ずつを病理組織学的検査	

(繁殖毒性)

結果の概要

世 代		親 : F0		児 : F1		親 : F1		児 : F2		
暴 露 濃 度 (ppm)		0	5	20	50	0	5	20	50	
動 物 数	雄	30	30	30	30	29	29	30	28	
	雌	30	30	30	30	29	30	30	30	
一 般 状 態		異常なし		異常なし		異常なし		異常なし		
死 亡 数	雄	0	0	0	0	1/30	1/30	0	2/30	
	雌	0	0	0	0	1/30	0	0	0	
体 重 (g)	交配時	雄	559	573	574	545	570	581	564	↓514
		雌	328	328	322	↓311	324	340	330	307
	妊娠 20 日	雌	430	429	419	↓399	419	439	424	↓385
	哺乳 21 日	雌	362	352	356	350	357	356	351	339
摂 餌 量 (g)	生 育 期 間	雄	25~27	25~27	25~27	25~28	26~30	25~30	25~29	25~29
		雌	18~25	18~25	18~23	19~22	17~24	19~24	19~24	16~23
	妊娠期間	雌	23	23	23	22	24	25	23	23
	哺乳期間	雌	47	48	47	46	52	50	↓45	↓41
親 動物 臓 器 重 量	雄	脳 重 量								↓92
		副 腎 重 量				↓85				↓79
		副 腎 対 体 重 比				↓83				↓82
		胸 腺 重 量			↑126				↑120	↑118
		胸 腺 対 体 重 比			↑122	↑120			↑119	↑129
		腎 重 量								↓87
		肝 対 体 重 比				↑112				↑109
		精 巢 右 重 量							↓93	↓92
	雌	精 巢 左 重 量							↓91	↓91
		精 巢 左 対 体 重 比							↓91	
		精 巢 上 体 左 重 量								↓92
		脳 重 量				↓95				↓92
		副 腎 重 量				↓85				↓78
		副 腎 対 体 重 比				↓92			↓88	↓84
		下 垂 体 対 体 重 比				↑120				
		腎 重 量			↓94	↓94				↓93
腎 対 体 重 比						↓94	↓93			
肝 対 体 重 比				↑116				↑110		
脾 対 体 重 比			↑111							
肉 眼 的 病 理 検 査		異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	切迫屠殺 雌 1 脾肥大	異常なし	異常なし	死亡 雄 2 肺暗赤色 肝肥大	

Dannett 検定 ↑↓ : p<0.05 ↑↓ : p<0.01

臓器重量は対照群を 100 とした場合の値

(繁殖毒性)

世 代				親 : F0		児 : F1		親 : F1		児 : F2			
暴 露 濃 度 (ppm)				0	5	20	50	0	5	20	50		
動 物 数				雄	30	30	30	30	29	29	30	28	
				雌	30	30	30	30	29	30	30	30	
親	病理組織学的検査	雄	呼吸上皮	化生	L I ⁺							↑ 10/29	
				変	L II ⁺				↑ 14/30				↑ 5/28
		雌	嗅上皮	変	L III ⁺				↑ 11/30				
					L IV ⁺				↑ 10/30				
	性			L II ⁺				↑ 11/30				↑ 7/30	
				L III ⁺				↑ 10/30				↑ 7/30	
				L IV ⁺				↑ 6/29					
		雄	腎	水腎症		↑ 2/29	↑ 6/30					↑ 3/30	
	動物	交尾率		雄	100	96.7	100	93.3	96.6	100	86.7	92.9	
				雌	100	96.7	100	93.3	96.6	100	86.7	93.3	
受胎率		雄	96.7	93.3	90.0	90.0	86.2	86.7	76.7	82.1			
		雌	96.7	93.3	90.0	90.0	86.2	86.7	76.7	80.0			
出 産 率			93.1	92.9	100	85.2	100	96.2	100	100			
性 周 期 (日)			4.9	5.3	5.3	5.5	5.5	4.7	5.1	4.6			
妊 娠 期 間			21.6	21.8	21.6	22.1	21.8	21.7	21.9	22.0			
精 巢 中 精 子 数 *			77.7	77.0	79.8	77.1	90.8	87.4	95.4	91.1			
精 巢 上 体 精 子 数 *			454.3	450.9	461.7	462.8	436.0	460.1	451.7	438.5			
精 子 形 成 数 **			12.6	12.6	13.1	12.7	14.9	14.3	15.6	14.9			
精 子 運 動 性 (%)			87.5	89.1	86.4	86.8	87.0	87.3	86.5	81.1			
精 子 形 態 異 常			なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし			
着 床 痕 数			15.6	16.0	15.6	15.4	15.2	16.2	14.9	11.7			
原 始 卵 胞 数			—	—	—	—	133	161	146	158			
黄 体 数			—	—	—	—	172	176	147	138			

Dannett 検定 ↑↓ : p<0.05 ⇕⇓ : p<0.01

*×10⁶/g、**×10⁶/g (精巢) /日

*L II、L III、L IV : 鼻腔レベル (申請者註 : にカットした。)

鼻腔を先端から4段階 (レベル I ~ IV)

(繁殖毒性)

世 代			親 : F0		児 : F1		親 : F1		児 : F2	
暴 露 濃 度 (ppm)			0	5	20	50	0	5	20	50
親 動 物 数	雄		30	30	30	30	29	29	30	28
	雌		30	30	30	30	29	30	30	30
産 児 数			14.4	15.0	14.4	13.8	14.3	15.3	13.8	↓11.0
生存児数 (0日)			14.2	14.8	14.1	12.5	13.9	14.9	13.6	↓10.5
性 比 (雄/雌)			51.2	51.4	58.3	48.5	49.2	53.1	50.7	46.5
体 重 (g)	生後 1 日	雄	6.8	7.1	6.8	6.9	7.2	6.9	7.1	7.2
		雌	6.5	6.6	6.4	6.5	6.9	↓6.4	6.6	6.8
	生後 21 日	雄	39.1	40.0	39.1	35.2	45.1	44.4	↓38.7	↓36.2
		雌	37.3	37.4	36.8	34.4	42.9	40.6	↓37.2	↓35.0
体 重 増 加 量 (g)	生後 4~7 日	雄	3.2	3.6	3.2	2.8	4.6	4.8	↓4.0	↓2.9
		雌	2.9	3.4	3.2	2.6	4.4	4.3	↓3.7	↓2.9
	生後 7~14 日	雄	12.0	11.7	11.7	↓9.9	14.7	13.8	↓12.3	↓10.6
		雌	11.6	10.8	11.1	9.8	14.0	13.0	↓11.9	↓10.3
生後 14~21 日	雄	13.7	13.8	14.3	12.5	15.4	15.7	↓11.9	↓11.9	
	雌	13.0	13.1	13.3	12.1	14.6	14.2	11.9	11.8	
1~4 日 生存率			99.6	↓96.5	98.1	↓87.2	98.8	98.6	99.7	95.8
0~4 日 生存率			94.9	94.7	94.1	↓74.3	95.7	92.2	97.6	↓86.1
4~21 日 離乳時生存率			92.2	88.4	96.8	95.3	98.5	99.5	98.9	97.8
平均臍開口 (日)			37.0	37.9	↑38.8	↑40.0	—	—	—	—
臓器重量	雄	脾 重 量							(85.2)	↓76.1
		胸腺 重 量			(90.1)	(87.2)			↓80.5	↓75.8
	雌	脾 重 量							↓78.4	↓72.4
		胸腺 重 量			(90.1)	(83.0)			↓75.4	↓71.9
		対体重比							↓89.4	↓87.2

Dannett 検定 ↑↓ : p<0.05 ↑↓ : p<0.01

* 臓器重量は生後 21 日測定時の対照群を 100 とした場合の値

() は統計学的に有意ではないが、報告書中で投与の影響と考えられたもの

— : 検査せず

(催奇形性)

① ラットにおける反復吸入暴露（全身）による催奇形性試験

(資料 R-2)

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： Crl:CD[®] (SD) IGS BR 系妊娠ラット（暴露開始時 12 週齢）、1 群雌 24 匹

投与期間： 検体暴露期間；妊娠 6 日から 19 日（2001 年 5 月 7 日～2001 年 5 月 24 日）

投与方法： 蒸気化させた検体の 0、5、20 あるいは 60ppm を妊娠 6 日から 19 日まで 1 日 6 時間で 14 日間、反復吸入暴露（全身）させた。妊娠 0 日は交配確認日とした。

実際濃度；14 日間暴露期間の平均実際濃度は 0、5、20 及び 60ppm であった。

設定濃度；設定濃度を 0、5、20 及び 60ppm 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；揮発性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 暴露期間中の平均通気量は 452～455L/分
チャンバー内温度 暴露期間中の平均温度は 19～24℃
チャンバー内湿度 暴露期間中の平均湿度は 48～55%
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 時間で 14 日間、動物を全身暴露させた。

観察・検査項目：

親動物； 一般状態、妊娠状態及び生死を毎日観察し、妊娠 0 日及び妊娠 6 日から 20 日まで体重及び摂餌量を測定した。
妊娠 20 日に外観検査を行った後、帝王切開して胸腔、腹腔及び骨盤腔の各臓器を観察、記録した。子宮を摘出して妊娠子宮重量を測定した後、黄体数、着床数、生存及び死亡胎児数、吸収（早期及び後期）胚数を検査した。

(催奇形性)

生存胎児；性別、体重及び外表異常の観察を行った。

全ての胎児について、骨格標本を作製して骨格異常の検査及び内臓異常の検査を実施した。

結果： 概要を下表に示した。

暴 露 濃 度 (ppm)		0	5	20	60	
1 群 当 たり 動 物 数		24	24	24	24	
親	一般状態	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	
	死亡数	0	0	0	0	
	妊娠数 (%)	24 (100)	23 (95.8)	23 (95.8)	22 (91.7)	
	体重変化 (0-20 日) (増体重 g)	145	147	141	↓124	
	平均摂餌量 (0-20 日 g)	24	24	24	↓23	
	検査親動物数	24	23	23	22	
動 着	妊娠子宮重量 g	87.4	87.4	83.7	82.5	
	平均黄体数	16.7	17.2	16.7	16.7	
	平均着床数	16.0	16.3	15.4	15.4	
	生存胎児数 (%)	15.3 (95.5)	15.4 (94.6)	14.7 (94.9)	14.8 (96.3)	
物 所	死亡胎児数	0	0	0	0	
	平均吸収胚 数 (%)	着床前	0.7 (4.0)	0.9 (4.6)	1.3 (8.2)	1.4 (7.9)
		早 期	0.7 (4.5)	1.0 (5.4)	0.7 (4.9)	0.5 (3.7)
後 期		0	0	0 (0.3)	0	
胎 重	雄 (g)	3.9	3.9	3.8	3.7	
	雌 (g)	3.6	3.6	3.6	3.5	
	性比 (雄) (%)	49.4	45.1	53.3	49.6	
兒 検	検査胎児動物数	367	354	337	326	
	外表 異常*	変異数	0	0	0	0
奇形数 (%)		0	0	0	口蓋裂 1 (0.3)	
動 骨	格 異常*	化骨遅延数 (%)	0	1 (0.3)	0	0
		変異数 (%)	133 (33.0)	125 (32.5)	148 (37.7)	92 (26.3)
		奇形数	0	0	0	0
物 内	臓 異常*	変異数 (%)	血管 1 (0.3)	0	血管 1 (0.3)	0
		奇形数	0	0	0	0

Dannett 検定 ↓ : p<0.01

* (%) : 同腹児内で異常が認められた胎児数の割合の平均

親動物の一般状態に対する検体暴露の影響は認められなかった。

親動物 60ppm 暴露群に体重増加抑制及び摂餌量の減少がみられた。剖検の結果、各臓器に異常はみられず、胎児の発育及び生存に対する異常は認められなかった。

胎児動物の外表異常の検査において、奇形として 60ppm 暴露群の胎児 1 例に口蓋裂が、認められたが、偶発的な発現であり検体投与に関連しないと判断された。内臓異常の検査及び骨格異常の検査では奇形の発現は認められなかった。内臓異常検査及び骨格異常検査で変異の発現がみられたが、検体投与に関連する所見は認められなかった。

以上の結果より、本剤をラットの妊娠 6 日から 19 日まで反復吸入暴露 (全身) させた場合の母動物及び胎児動物における無毒性量は各々 20ppm 及び 60ppm であった。また、最高暴露の 60ppm 暴露群においても胎児動物に対して催奇形性を及ぼさないと判断される。

(催奇形性)

② ウサギにおける反復吸入暴露 (全身) による催奇形性試験

(資料 R-3)

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 : ニュージーランドホワイト妊娠ウサギ (暴露開始時 6.5 ヶ月齢) 、1 群雌 24 匹

投与期間 : 検体暴露期間 ; 妊娠 6 日から 28 日 (第 1 回 : 2001 年 5 月 20 日 ~ 2001 年 6 月 12 日、第 2 回 : 2001 年 6 月 17 日 ~ 2001 年 7 月 10 日)

投与方法 : 動物を人工授精させた後、蒸気化させた検体の 0、2、10 あるいは 20ppm を妊娠 6 日から 28 日まで 1 日 6 時間で 23 日間、反復吸入暴露 (全身) させた。妊娠 0 日は人工授精日とした。

実際濃度 ; 23 日間暴露期間の平均実際濃度は 0、2、10 及び 20ppm であった。

設定濃度 ; 設定濃度は 0、2、10 及び 20ppm 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 ; 揮発性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 1.5m³×4 基、1 群 1 基を使用
チャンバー内通気量 暴露期間中の平均通気量は 331~335L/分
チャンバー内温度 暴露期間中の平均温度は 23~24℃
チャンバー内湿度 暴露期間中の平均湿度は 50~52%
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 7 日間で妊娠 6 日から 28 日までの 23 日間、動物を全身暴露させた。

(催奇形性)

観察・検査項目：

親動物； 一般状態、妊娠状態及び生死を毎日観察し、妊娠0日及び妊娠6日から29日まで体重を測定し、妊娠期間中摂餌量を測定した。
妊娠29日に外観検査を行った後、帝王切開して胸腔、腹腔及び骨盤腔の各臓器を観察、記録した。子宮を摘出して妊娠子宮重量を測定した後、黄体数、着床数、生存及び死亡胎児数、吸収（早期及び後期）胚数を検査した。

生存胎児；性別、体重及び外表異常の観察を行った。

全ての胎児について、骨格標本作製して骨格異常の検査及び内臓異常の検査を実施した。

結果； 概要を次頁の表に示した。

親動物； 親動物の一般状態では鼻部に透明な湿潤（マッティング）が全ての群にみられたが、対照群に比較し暴露群に多く認められた。

親動物 20ppm 暴露群に妊娠24～29日の間に有意な体重増加抑制がみられ、暴露期間中（妊娠6～29日）に体重増加抑制が認められた。

妊娠子宮重量は10ppm 暴露群において軽度の低下がみられたが統計学的有意差はみられなかった。この低下は生存胎児数の減少によるものであった。

摂餌量に検体暴露の影響はみられなかった。

妊娠29日における剖検の結果、対照群を含む各暴露群に嚢胞性卵管、副脾及び腫瘍血管系の変異がみられたが、検体暴露に関連するものではなかった。

20ppm 暴露群で後期吸収胚、総吸収胚及び着床後死亡胚の1腹当たりの割合が対照群に比較して高い値を示し、同研究所のバックグラウンドデータの範囲を越えていた。これらの着床後死亡の増加により同暴露群における1腹当たりの生存胎児の割合が減少した。また、同群における平均胎児体重は雌雄とも対照群に比較して統計学的に有意な減少を示した。胎児の性比には検体暴露による影響は認められなかった。

10ppm 暴露群では後期吸収胚及び着床後死亡胚で1腹当たりの割合が増加し、同研究所のバックグラウンドデータを越えていた。これに伴い平均同腹児数の減少及び平均胎児体重の低下も認められた。

2ppm 暴露群には検体暴露の影響は認められなかった。

死産が10及び20ppm 暴露群に各1例認められたが、外表、内臓及び骨格に異常はみられなかった。

生存胎児；胎児動物の平均体重において、20ppm 暴露群の雌雄及び10ppm 暴露群雌で統計学的に有意な減少を示した。胎児動物の外表異常の検査において、対照群、10及び20ppm 暴露群に各々1、2及び1例の奇形が観察された。これらは鼻の小型化、尾中央部の屈曲、背側後部の播種性皮下出血及び足根骨の湾曲であったが検体暴露に関連するものではなかった。本試験では外表の変異は認められなかった。

内臓異常検査では胎児の軟組織に奇形は認められなかった。軟組織の変異には動脈の分岐、部分欠損、胆嚢の小型化、腎乳頭の未発達、脾の小型化、虹彩周囲の出血環等がみられたが、それらの発現は対照群と同等かあるいは用量相関性がみられなかったことから検体暴露に関連するものではなかった。骨格異常検査では2ppm 暴露群の胎児3例及び10ppm 暴露群の胎児1例に骨格の奇形（脊椎の及び椎体の位置異常、椎体と肋骨の癒合、過剰肋骨、過剰椎弓、過剰椎体、椎体の小型化、椎体欠損等）がみられた。また、2ppm 暴露群の胎児1例に胸骨分節の癒合、不正配列がみられた。骨格の変異としては

(催奇形性)

第 13 完全肋骨、痕跡あるいは仙骨の湾曲がみられた。以上の所見には用量相関性がなく検体暴露に関連するものではなかった。

暴露濃度 (ppm)			0	2	10	20	
1 群当たりの動物数			24	24	24	24	
親動物	一般状態 (頻度/頭数)		鼻部湿潤 35/10	鼻部湿潤 83/18	鼻部湿潤 92/17	鼻部湿潤 117/20	
	死亡数		0	0	0	0	
	妊娠数 (%)		23 (95.8)	20 (83.3)	20 (83.3)	21 (87.5)	
	体重変化 (6-29 日) (増体重 g)		262	305	219	↓ 138	
	平均摂餌量 (0-29 日 g)		164	181	168	175	
	着床所見	検査親動物数		23	20	20	21
		妊娠子宮重量 g		391	353	320	↓ 269
		平均黄体数		10.3	8.8	9.3	9.9
		平均着床数		6.8	6.1	5.9	5.6
		生存胎児数 (%)		6.1 (86.2)	5.5 (87.9)	4.6 (82.1)	↓ 3.6 (67.7)
		総死亡胎児数 (%)		0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	1 (0.8)
		平均死亡胎児数 (%)	着床前	3.4 (31.6)	2.6 (30.4)	3.4 (35.9)	4.3 (41.6)
			着床後	0.7 (13.8)	0.7 (12.1)	1.3 (17.9)	2.0 (↑32.3)
	平均吸収胎児数 (%)	早期	0.6 (12.1)	0.4 (9.0)	0.4 (6.2)	0.4 (10.1)	
後期		0.1 (1.7)	0.3 (3.1)	0.9 (11.1)	1.6 (↑21.5)		
胎児動物	体重	雄 (g)	46.8	45.6	44.3	↓ 39.5	
		雌 (g)	46.9	44.6	↓ 41.3	↓ 37.0	
	性比 (雄) (%)		51.0	45.4	58.6	45.1	
	検査胎児動物数		140	109	91	76	
	外表異常*	変異数	—	0	0	0	0
			鼻小型	1 (0.6)	0	0	0
		奇形数 (%)	皮下出血	0	0	1 (1.3)	0
			足根骨曲	0	0	0	1 (1.3)
	尾曲		0	0	1 (0.5)	0	
	骨格異常*	変異数 (%)	第 13 肋骨変異等	136 (74.3)	93 (63.6)	104 (66.3)	73 (61.9)
脊椎異常			0	1 (0.9)	1 (0.6)	0	
奇形数 (%)		胸骨不正	0	1 (1.1)	0	0	
		胸骨癒合	0	1 (1.1)	0	0	
内臓異常*	変異数 (%)	血管、副脾、小型胆嚢等	28 (17.2)	31 (23.9)	22 (23.6)	12 (15.3)	
		奇形数	—	0	0	0	

Dannett 検定 ↓ : p<0.05 ↑↓ : p<0.01

* (%) : 同腹児内で異常が認められた胎児数の割合の平均

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。

（催奇形性）

以上の結果より、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）させた場合の母動物及び胎児動物における無毒性量は各々 10ppm 及び 2ppm であった。また、最高暴露の 20ppm 暴露群においても胎児動物に対して催奇形性を及ぼさないと判断される。

(催奇形性)

③ ウサギにおける段階的反复吸入暴露（全身）による催奇形性試験

(資料 R-4)

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

報告書作成年：2003 年

試験目的： ウサギにおける反复吸入暴露（全身）による催奇形性試験（資料 R-3）の結果、20ppm 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。

検体の純度： %

供試動物： ニュージーランドホワイト妊娠ウサギ（暴露開始時 6 ヶ月齢）、1 群雌 24 匹

投与期間： 検体暴露期間；妊娠 6～28 日、6～14 日、15～22 日、23～24 日、25～26 日、27～28 日（第 1 回：2002 年 7 月 15 日～2002 年 8 月 8 日、第 2 回：2002 年 8 月 12 日～2002 年 9 月 5 日） 妊娠 0 日は人工授精日とした。

投与方法： 動物を人工授精後、蒸気化させた検体の 20 ppm に、妊娠 6～28 日、6～14 日、15～22 日、23～24 日、25～26 日及び 27～28 日の間、それぞれの日数で、1 日 6 時間、段階的に反复吸入暴露（全身）させた。

実際濃度；23 日間暴露期間の平均実際濃度は 20ppm であった。

設定濃度；設定濃度は 20ppm 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 1.5m³×4 基を使用
チャンバー内通気量 試験期間中における平均通気量は 325～346L/分
チャンバー内温度 試験期間中における平均温度は 21～23℃
チャンバー内湿度 試験期間中における平均湿度は 43～62%
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、それぞれの日数で、動物を全身暴露させた。各妊娠段階における暴露方法を次表に示す。

(催奇形性)

検 体	群	暴露濃度 (ppm)	検体暴露 の妊娠日	動 物 数	
				グループ 1	グループ 2
対 照	1	濾過空気	6~28	12	12
ヨウ化メチル	2	20	6~28	12	12
	3	20	6~14	12	12
	4	20	15~22	12	12
	5	20	23~24	12	12
	6	20	25~26	12	12
	7	20	27~28	12	12

観察・検査項目：

親動物； 一般状態、妊娠状態及び生死を毎日観察し、妊娠 0 日及び妊娠 6~29 日まで体重を測定し、妊娠期間中摂餌量を測定した。
妊娠 29 日に外観検査を行った後、帝王切開して胸腔、腹腔及び骨盤腔の各臓器を観察、記録した。子宮を摘出して妊娠子宮重量を測定した後、黄体数、着床数、生存及び死亡胎児数、吸収（早期及び後期）胚数を検査した。

生存胎児； 性別、体重及び外表異常の観察を行った。
全ての胎児について内臓異常の検査を実施した。

結果： 概要を次頁の表に示した。

親動物； 親動物の一般状態で、死亡例は認められず、妊娠 15~22 日に暴露した親 1 匹が妊娠 28 日に流産した（2 例の後期吸収胚を流出）。この流産は同研究所におけるバックグラウンド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。
妊娠早期暴露群（妊娠 6~28 日及び 6~14 日）では体重増加量に影響はみられなかったが、妊娠後期暴露群（妊娠 15~22 日、23~24 日、25~26 日及び 27~28 日）の暴露開始日及び 2 日目の体重増加量は統計学的に有意な低下を示した。しかし妊娠期間中における体重変化は対照群及び検体暴露群の間に差は認められなかった。
妊娠 6~28 日暴露群における妊娠子宮重量は対照群に比較して低い傾向を示したが、統計学的有意差はみられなかった。この低下には同腹児数の減少が伴っていることから、検体暴露の関連性があると考えられた。
摂餌量に検体暴露の影響はみられなかった。
妊娠 29 日における剖検の結果、対照群を含む各暴露群に嚢胞性卵管、副脾、心室の退色、暗赤色肺、膀胱の肥厚、小型胆嚢等が散見されたが、検体暴露に関連するものではなかった。
妊娠 6~28 日、23~24 日及び 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 腹当たりの後期吸収胚の発現率が増加し、そのうち、妊娠 6~28 日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； 妊娠 6~28 日及び 25~26 日の暴露群における平均胎児体重には低下の傾向がみられた。その他の検査項目にも各暴露群に変動が散見されたが、対照群の値と同等であるか、あるいは同研究所におけるバックグラウンドデータの範囲内であった。
なお、妊娠 15~22 日暴露群にみられた流産による胎児にはなんら奇形及び変異はみられなかった。

（催奇形性）

胎児動物の外表異常の検査において、対照群を含む各暴露群に短尾、下顎の小顎あるいは無口、水頭症及び播種性皮下出血、二分脊椎が散見されたが検体暴露の関連性はなかった。本試験において胎児の外表変異は認められなかった。

内臓異常検査では胎児の食道後方大動脈弓がみられ、あるいは肺の副葉の無発生が散見されたが検体暴露に関連する奇形の発生は認められなかった。

軟組織の変異として、主な血管変異、副脾、胆嚢欠損及び小型化、副腎、虹彩出血、虹彩周囲の出血環、尿管変異、腎乳頭の無発達あるいは子宮拡張等が各暴露群に散見されたが、対照群の発現頻度と同等であり、また、それらは同研究所のバックグラウンドデータの範囲内であったことから、検体暴露による影響ではなかった。

なお、本試験では骨格異常検査は行わなかった。

結果の概要を次表に示す。

(催奇形性)

暴露濃度 (ppm)		0		20					
暴露期間 (妊娠日)		6~28		6~14	15~22	23~24	25~26	27~28	
1群当たりの動物数		24	24	24	24	24	24	24	
親動物	一般状態 (頭数/供試数)	0	0	0	流産 (1)	0	0	0	
	死亡数	0	0	0	0	0	0	0	
	妊娠数 (%)	19 (79)	21 (88)	23 (96)	20 (87)	17 (71)	23 (96)	21 (88)	
	体重変化 (0-29日) (増体重g)	731	610	655	735	682	691	768	
	平均摂餌量 (0-29日 g/日)	183	188	185	199	190	194	200	
	動物 着床所見	検査親動物数	19	21	23	19	17	23	21
		妊娠子宮重量 g	413	298	347	424	419	365	404
		平均黄体数	10.7	9.2	8.9	9.4	10.5	9.3	9.1
		平均着床数	7.1	5.7	5.7	7.0	7.5	6.5	6.7
		平均生存胎児数 (%)	6.7 (89)	↓4.2 (73)	5.2 (93)	6.6 (94)	6.4 (89)	5.5 (79)	6.2 (91)
総死亡胎児数 (%)		0	0	0	0	0	0	0	
平均死亡胎児数 (%)									
胎児動物	着床前	3.6 (32)	3.6 (36)	3.1 (33)	2.4 (24)	3.0 (27)	2.8 (30)	2.5 (24)	
	着床後	0.4 (11)	1.4 (27)	0.6 (7)	0.5 (6)	1.1 (11)	1.0 (21)	0.4 (9)	
胎児動物	平均吸収胎児数 (%)								
	早期	0.3 (10)	0.2 (11)	0.5 (6)	0.5 (6)	0.5 (6)	0.3 (12)	0.4 (9)	
胎児動物	後期	0.1 (1)	↑1.2 (16)	0.1 (1)	0	0.6 (6)	0.7 (9)	0	
	胎重								
胎児動物	雄 (g)	46.2	41.9	48.2	46.9	46.8	44.3	46.7	
	雌 (g)	45.2	40.8	46.6	45.3	44.3	41.1	47.3	
胎児動物	性比 (雄) (%)	49.5	52.8	48.7	53.7	65.6	53.0	41.8	
	検査胎児動物数	127	89	119	131	108	127	131	
胎児動物 外表異常*	奇形数 (%)	変異数	0	0	0	0	0	0	0
		下顎小顎	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
		無口	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
		水頭/頭部部分欠	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0
		二分脊椎	1 (0.6)	0	1 (0.9)	0	0	0	0
		短尾	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0
		播種性皮下出血	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0
胎児動物 内臓異常*	変異数 (%)	主血管変異	7 (5)	8 (8)	8 (5)	9 (7)	12 (11)	13 (9)	16 (12)
		副脾	14 (12)	4 (3)	12 (9)	10 (8)	8 (9)	11 (8)	12 (13)
		総変異数	22 (17)	19 (21)	22 (18)	23 (18)	25 (23)	28 (22)	35 (27)
	奇形数 (%)	食道後大動脈弓	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
		肺-副葉無発生	0	0	0	1 (0.7)	1 (2.0)	0	0

Dunnett 検定 ↓: p<0.05 ↑: p<0.01

* (%) : 同腹児内で異常が認められた胎児数の割合の平均

以上の結果より、本剤をウサギの妊娠 6~28 日まで段階的に反復吸入暴露 (全身) させた場合、母動物に対する検体暴露の影響はみられなかった。また、胎児動物に対して暴露に関連する外表または内臓の奇形また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 日並びに妊娠 25~26 日暴露群には後期吸収胎の増加、着床後胎死亡率の増加、生存胎児数に減少、平均胎児体重の低下がみられ、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 (妊娠 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る。

(変異原性)

1 3) 変異原性

① 細菌を用いる復帰突然変異試験

(資料 MU-1)

試験機関：BioReliance（米国）

[GLP 対応]

報告書作成年：2001 年

検体純度： %

試験方法： ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) 及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA* 株を用い、ラットの肝から調製した薬物代謝酵素系 (S9Mix) の存在下及び非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。
検体は水に溶解し、15～5000 μg /プレートの範囲の 6 濃度で実施した。試験は 3 反復とし、1 回行った。

用量設定根拠：

試験結果： 結果を次表に示した。

5000 μg /プレートで TA1535、TA1937 及び TA98 の試験菌株に対して生育阻害が認められた。本試験において検体は S9Mix の有無にかかわらず、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数を増加させなかった。
一方、陽性対照として用いた 2-アミノアントラセン、2-ニトロフルオレン、ナトリウムアジド、9-アミノアクリジン及びメチルメタンсульフォネートではすべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、検体は代謝活性化を含む本試験条件下で復帰変異誘発性は有しないものと判断される。

(変異原性)

薬 物	濃 度 (μ g/プレート)	S9Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2 _{uvrA}	TA98	TA1537	
対照 (蒸留水)	0	—	89	9	12	13	5	
被 験 物 質	15	—	81	8	9	11	4	
	50	—	79	8	11	10	5	
	150	—	82	12	14	14	5	
	500	—	104	14	10	10	5	
	1500	—	99	9	14	11	5	
	5000	—	80	4	8	2	2	
陽 性 対 照	ナトリウムアジド	1.0	—	566	559			
	メチルメタンサルフォネート	1000	—			376		
	2-ニトロフルオレン	1.0	—				572	
	9-アミノアクリジン	75	—					1106
対照 (蒸留水)	0	+	89	15	12	20	5	
被 験 物 質	15	+	81	13	12	13	8	
	50	+	95	11	12	17	6	
	150	+	104	10	15	17	6	
	500	+	106	7	12	16	5	
	1500	+	109	13	11	15	6	
	5000	+	72	8	9	1	2	
陽 性 対 照	2-アミノアントラセン	1.0	+	586	119		679	66
		10	+			216		

表中の数値は3反復の平均値
5000 μ g/プレートでは生育阻害が認められた。

(変異原性)

② 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
(資料 MU-2)

試験機関: BioReliance (米国)

[GLP 対応]

報告書作成年: 2001 年

検体純度: %

試験方法: チャイニーズハムスターの継代培養した CHO 細胞を用い、薬物代謝酵素系の有無 (代謝活性化及び非活性化) によって染色体異常誘発性を検定した。検体は、蒸留水に溶解して用いた。観察は 1 濃度あたり 200 個の分裂中期像について行い、試験は 1 回行った。

用量設定根拠:

試験結果: 結果を次表に示した。

検体処理群における構造的染色体異常を有する細胞は、代謝非活性化法 4 時間暴露の 150 及び 250 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 用量群、代謝活性化法 4 時間暴露の 100 及び 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 用量群ならびに代謝非活性化法 20 時間暴露の 50、150 及び 250 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 用量群で溶媒対照群に比較して有意に増加した。数的染色体異常を有する細胞については、いずれの処理群においても増加は認められなかった。陽性対照として用いたマイトマイシン C 及びシクロホスファミドでは構造染色体異常を有する細胞数の明らかな増加を示した。

以上の結果より、検体は代謝活性化を含む本試験条件下において、構造的染色体異常の誘発は陽性であるが、数的染色体異常の誘発は陰性であると判断される。

(変異原性)

薬 物	濃度 (μg /mL)	処 理 時 間	標 本 作 製 時 間	観 察 細 胞 数	S9 Mix の 有 無	染色体異常を有する細胞数										
						染色体構造異常							染色体 数的異常			
						染色分体型			染色体型				総 異 常 細 胞 数	判 定	総 異 常 細 胞 数	判 定
						ギ ャ ン プ	切 断	交 換	切 断	二 動 原 体	環					
溶媒対照 (蒸留水)	0	4	20	200	—	0	0	0	0	0	0	0	—	0	—	
被験物質	50	4	20	200	—	0	1	0	0	0	1	2	—	1	—	
	150	4	20	200	—	0	6	7	4	4	1	16**	+	6*	—***	
	250	4	20	200	—	0	10	16	1	2	3	22**	+	4	—	
陽性対照 (MMC)	0.2	4	20	200	—	0	21	16	4	1	3	33**	+	0	—	
溶媒対照 (蒸留水)	0	4	20	200	+	0	0	0	0	1	0	1	—	12	—	
被験物質	25	4	20	200	+	1	2	0	0	0	1	3	—	17	—	
	100	4	20	200	+	1	3	3	0	3	0	8*	+	15	—	
	200	4	20	200	+	9	40	21	1	2	3	36**	+	5	—	
陽性対照 (CP)	10	4	20	200	+	8	26	18	1	1	0	30**	+	11	—	
溶媒対照 (蒸留水)	0	20	20	200	—	0	0	0	0	0	0	0	—	3	—	
被験物質	50	20	20	200	—	0	7	0	0	2	0	9**	+	6	—	
	150	20	20	200	—	0	23	3	2	5	1	28**	+	3	—	
	250	20	20	200	—	0	37	2	7	3	0	35**	+	4	—	
陽性対照 (MMC)	0.1	20	20	200	—	0	15	12	3	1	0	28**	+	2	—	

Fisher 検定 * : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$

*** : 溶媒対照のバックグラウンドデータの範囲内であり、毒性学的に有意ではないと考えられた。

注) MMC : マイトマイシン C

CP : シクロホスファミド

- ③ 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* HGPRT 遺伝子突然変異試験

(変異原性)

(資料 MU-3)

試験機関：BioReliance（米国）

[GLP 対応]

報告書作成年：2001 年

検体純度： %

試験方法： チャイニーズハムスターの継代培養した CHO 細胞を用い、薬物代謝酵素系の有無（代謝活性化及び非活性化）によって HGPRT 遺伝子における突然変異誘発性を検定した。

検体は滅菌蒸留水に溶解して用いた。

評価は各処理条件の突然変異体発現率（突然変異体数/ 10^6 クローン形成細胞）を算出して行った。

試験は 5 反復とし、2 回行った。

用量設定根拠：

試験結果： 結果を次表に示した。

検体は代謝活性化の有無にかかわらず、全ての処理群で突然変異体発現率の増加を示さなかった。

一方、陽性対照として用いたエチルメタンサルフォネート及びベンゾ（a）ピレンでは突然変異体発現率の明らかな増加を示した。

以上の結果より、検体は代謝活性化を含む本試験条件下において遺伝子突然変異誘発性は有しないものと判断される。

(変異原性)

薬物	濃度 (μg /plate)	S9Mix の 有無	総コロニー数	突然変異体数/ 10^6 クローン形成細胞*
陰性対照 (蒸留水)	0	—	2	1.3
検体	25	—	25	18.5
	50	—	13	9.1
	100	—	5	3.9
	125	—	8	6.5
	陽性対照 (EMS)	0.2	—	341
陰性対照 (蒸留水)	0	+	21	14.4
検体	25	+	15	9.9
	50	+	11	7.2
	100	+	9	6.0
	150	+	13	8.7
	175	+	26	16.6
	200	+	6	5.5
	陽性対照 (B (a) P)	4.0	+	331

$$* \text{突然変異体数}/10^6 \text{クローン形成細胞} = \frac{\text{総突然変異コロニー数}}{\text{選択シャーレ数} \times \text{コロニー形成率} \times 2 \times 10^5 \text{細胞}} \times 10^6$$

EMS : エチルメタンサルフォネート

B (a) P : ベンゾ (a) ピレン

(変異原性)

④ マウスを用いた小核試験

(資料 MU-4)

試験機関：BioReliance（米国）

[GLP 対応]

報告書作成年：2001 年

検体純度： %

供試動物： ICR 系マウス（6～8 週齢、体重 雄 28.4～33.7g 雌 25.8～29.3g）
一群雌雄各 5 匹

試験方法： 検体を滅菌蒸留水に溶解し、25、50 及び 100mg/kg の投与レベルで、単回腹腔内投与した。なお、対照群に滅菌蒸留水を同様に投与した。
投与 24 及び 48 時間後に動物を屠殺し、各動物から大腿骨の骨髓を採取してスライドグラス上にメタノール固定後、ギムザ染色し骨髓標本を作製した。
なお、陽性対照化合物としてシクロホスファミド 50mg/kg を用い、陽性対照群は 24 時間後に動物を屠殺した。
各標本について、2000 個の多染性赤血球を観察し、小核を有する多染性赤血球数を計数した。また細胞毒性を調べるために、1000 個の赤血球を観察し、全赤血球に対する多染性赤血球の割合を算出した。

用量設定根拠：

結果： 骨髓標本の観察結果を表に示した。
いずれの投与群の動物においても、死亡例及び一般状態の異常は認められなかった。
雌雄いずれの投与量群においても小核を有する多染性赤血球の出現頻度に、溶媒対照と比較して統計学的に有意な増加は認められなかった。
陽性対照であるシクロホスファミドでは、小核を有する多染性赤血球の出現頻度に、溶媒対照と比較して統計学的に有意な増加が認められた。

(変異原性)

採取時間 (hr)	薬物	投与量 (mg/kg)	性	観察動物数	MNPCE (平均値±SD)	PCE/ (PCE+NCE) (平均値±SD)	
24	陰性対照 (蒸留水)	20 (mL/kg)	雄	5	0.3±0.27	0.451±0.11	
			雌	5	0.3±0.27	0.470±0.10	
	検体	25	雄	5	0.3±0.27	0.518±0.05	
			雌	5	0.3±0.27	0.484±0.04	
		50	雄	5	0.4±0.22	0.443±0.06	
			雌	5	0.4±0.22	0.406±0.05	
	陽性対照 (CP)	50	雄	5	0.0±0.00	0.384±0.09	
			雌	5	0.5±0.35	0.374±0.07	
	48	陰性対照 (蒸留水)	20 (mL/kg)	雄	5	24.7±3.68*	0.323±0.04
				雌	5	23.2±5.66*	0.313±0.03
検体		100	雄	5	0.1±0.22	0.491±0.05	
			雌	5	0.4±0.22	0.501±0.05	
			雄	5	0.5±0.35	0.425±0.02	
			雌	5	0.3±0.27	0.441±0.02	

Kastenbaum-Bowman 表: * : $p \leq 0.05$ 値は平均値

CP : シクロホスファミド

PCE : 多染性赤血球数、NCE : 正染性赤血球数

PCE + NCE : 総赤血球数

MNPCE : 多染性赤血球 1000 個のうち、小核を有する多染性赤血球数

以上の結果から本試験条件下において、検体は骨髓多染性赤血球に小核を誘発せず、染色体異常誘発性は陰性と判断される。

14) 生体機能影響
ヨウ化メチルにおける薬理試験

(薬理)

(資料 PH-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

検体純度： %

① マウスの中樞神経系に対する作用

マウスにおける一般状態

供試動物： Crj:CD-1 (ICR) 系マウス、5 週齢、体重 雄 28.4~32.3g 1 群雄 5 匹

投与方法： 検体をコーン油に溶解し、0、12.5、25、50、100 及び 200mg/kg を強制経口投与し、一般症状及び行動を観察した。なお、動物は検体投与前約 18 時間絶食させた。

結果： 本剤の 12.5、25 及び 50mg/kg の投与群は一般症状及び行動に影響を及ぼさなかった。100mg/kg 投与群では警戒性及び自発運動の低下、腹臥位、よろめき歩行及び半眼状態が認められ、これらの症状は投与 24 時間後に消失した。200mg/kg 投与群では、100mg/kg 投与群でみられた症状に加え、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した。

② マウスの消化器に対する作用

マウスにおける腸管輸送能

供試動物： Crj:CD-1 (ICR) 系マウス、5 週齢、体重 雄 26.7~31.4g 1 群雄 10 匹

投与方法： 検体をコーン油に溶解し、0、12.5、25、50 及び 100mg/kg を強制経口投与した。投与 30 分後に 7.5%炭末懸濁液 0.1mL を経口投与し、その 30 分後に胃と小腸を摘出した。小腸の全長（十二指腸起始部から回盲部まで）に対する炭末の移動距離を測定し、輸送率 (%) を求めた。なお、動物は検体投与前約 18 時間絶食させた。なお、対照群にはコーン油のみを同様に投与した。

結果： 結果を下表に示す。

群	投与量 (mg/kg)	小腸の全長 (cm)	炭末移動距離 (cm)	輸送率 (%)
溶媒対照	0	47	29	63
検体	12.5	48	33	69
	25	48	↓ 11	↓ 23
	50	48	↓ 5	↓ 12
	100	45	21	46
陽性対照*	50	48	↓ 15	↓ 32

Dunnett 検定 ↓ : p<0.05 ↓↓ : p<0.01

Student t-検定 ↓↓ : p<0.01

*アトロピン

(薬理)

本剤の 12.5mg/kg の投与は腸管内輸送能に対し、何ら影響を及ぼさなかった。25 及び 50mg/kg の投与は陰性対照物質と比較して腸管内輸送能を有意に抑制した。

③ イヌの呼吸・循環器系に対する作用

供試動物： ビーグル犬、12～14 ヶ月齢、体重 9.4～12.2kg 雄 3 匹

投与方法： 動物をペントバルビタールで麻酔後背位に固定し、コーン油に溶解した検体 0、15、30 及び 60mg/kg を約 15 分間隔で同一動物の十二指腸内に投与した。呼吸系パラメータとして呼吸数、動脈血 pH、動脈血酸素分圧、動脈血炭酸ガス分圧及びヘモグロビン酸素飽和度を測定し、また、循環器系パラメータとして血圧、心拍数、心電図を測定した。なお、対照群としてコーン油のみを使用した。

結果： 呼吸系においては、15mg/kg の投与時には変化がみられなかったが、30 及び 60mg/kg の投与後において 3 例中 1 例に、呼吸数の増加及び動脈血炭酸ガス分圧の減少が認められた。
いずれの投与量においても循環器系に対しては何ら作用を示さなかった。

④ ラットの腎機能に対する作用

供試動物： Crj:CD (SD) IGS 系ラット、8 週齢、体重 雄 260～292g、1 群雄 8 匹

投与方法： 検体をコーン油に溶解し 0、12.5、25、50 及び 100mg/kg を強制経口投与し、尿量、尿比重、尿中電解質 (Na⁺、K⁺、Cl⁻) 濃度及びそれらの排泄量を測定した。なお、動物は検体投与前約 18 時間絶食させた。なお、溶媒対照群にはコーン油のみを投与した。陽性対照群には 0.5w/v%CMC-Na 水溶液に懸濁したヒドロクロロチアジド 10mg/kg を投与した。

結果： 結果を下表に示す。

群	投与量 (mg/kg)	電解質濃度 (mEq/L)			電解質排泄量 (μ Eq/100g/5 時間)		
		Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻	Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻
溶媒対照	0	115	57	169	53	27	78
検 体	12.5	82	56	125	53	35	79
	25	118	103	222	61	49	111
	50	110	81	180	75	56	121
	100	↑175	80	238	125	49	161
陽性対照*	10	135	↓34	158	⊕461	⊕115	⊕539

Dunnett 検定 ↑ : p<0.05

Student t-検定 ↓ : p<0.01

Welch 検定 ⊕ : p<0.01

*ヒドロクロロチアジド

(薬理)

本剤の 12.5mg/kg の投与は腎機能に対し、何ら影響を及ぼさなかった。25 及び 50mg/kg では陰性対照群と比較して尿中 K^+ 及び Cl^- 濃度をわずかに増加させ、尿中 K^+ 及び Cl^- 排泄量を約 1.5~2 倍に増加させた。100mg/kg 投与群では、陰性対照群と比較して尿中 Na^+ 濃度を有意に増加させた。また尿中 K^+ 及び Cl^- 濃度をわずかに増加させ、尿中電解質 (Na^+ 、 K^+ 、 Cl^-) 排泄量を約 2 倍に増加させた。いずれの投与群においても尿量及び尿比重に対して何ら作用を示さなかった。

以上の試験結果より、本剤は無麻酔動物の生体機能に対して、ラットでは致死量 (LD_{50} 値: 79.8mg/kg) の約 1/3 以上の処理量で尿中電解質の変動がみられ、マウスでは致死量 (LD_{50} 値: 155mg/kg) の約 1/6 以上の処理量で腸管内輸送能の抑制が認められた。イヌでは 30mg/kg 以上の処理量で呼吸器系への影響が認められた。

「生体の機能への影響に関する試験」の総括表

試験項目 (供試動物)		投与経路 (溶媒)	投与量 (mg/kg)	動物数 (1群 あたり)	作用量 (mg/kg)	無作用量 (mg/kg)	結果の概要
中枢神経系	一般症状 (マウス)	経口 (コーン油)	0、12.5、 25、50、 100、200	♂5	≥100	50	100mg/kg 以上の投与では自発運動の低下、腹臥位、よろめき歩行、半眼状態がみられた。 200mg/kg の投与では全例が投与 2 時間以内に死亡した。
消化器系	腸管 輸送能 (マウス)	経口 (コーン油)	0、12.5、 25、50、 100	♂10	≥25	12.5	腸管輸送能を抑制
呼吸器系	呼吸数、血 液ガス (イヌ、麻酔)	十二指腸内 (コーン油)	0、15、30、 60	♂3	≥30	15	呼吸数の増加及び動脈 血炭酸ガス分圧の減少
循環器系	血圧、 心拍数、 心電図 (イヌ、麻酔)				—	60	影響なし
腎機能	尿量、尿比 重、尿中電 解質 (ラット)	経口 (コーン油)	0、12.5、 25、50、 100	♂8	≥25	12.5	25mg/kg 以上の投与では尿中 K ⁺ 及び Cl ⁻ の増加。 100mg/kg の投与では尿 中 Na ⁺ 増加。

—：影響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。

1 5) 解毒及び治療

(薬理)

マウスにおける解毒 (グルタチオンの治療効果試験①)

(資料 PH-2)

試験機関：株式会社新日本科学

[GLP 対応]

報告書作成年：2003 年

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。

(薬理)

以上の結果から、ヨウ化メチルのマウスにおける毒性作用に対して、グルタチオンは解毒作用を示すことが示唆された。

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。

マウスにおける解毒（グルタチオンの治療効果試験②）

（薬理）

（資料 PH-3）

試験機関：株式会社新日本科学

[GLP 対応]

報告書作成年：2005 年

(薬理)

以上の結果からヨウ化メチルのマウスにおける毒性作用に対して、グルタチオンは有効な解毒作用を示した。

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。

（増殖性病変に関するピアレビュー）

16) その他

①マウス発がん性試験で報告された子宮及び頸部の増殖性病変に関するピアレビュー
（資料 O-1）

試験機関：Experimental Pathology Laboratories, Inc.（米国）

[GLP 対応]

報告書作成年：2005 年

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。

（増殖性病変に関するピアレビュー）

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。

(ベースライン/吸入暴露)

② 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

(資料 O-2)

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。

(ベースライン/吸入暴露)

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。

(ベースライン/吸入暴露)

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。

(ベースライン/吸入暴露)

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。

(ベースライン/吸入暴露)

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。

(胎児毒性作用機序)

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

(資料 O-3)

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

[GLP 対応]

報告書作成年：2005 年

試験目的： ウサギにおける段階的反复吸入暴露（全身）による催奇形性試験（資料 R-4）で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。

(胎児毒性作用機序)

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。

(胎児毒性作用機序)

(胎児毒性作用機序)

考察： ヨウ化メチルの暴露による一腹当たりの平均後期胎児死亡率の上昇、母体及び胎児の血清中ヨウ化物濃度の上昇、ならびにコロイド枯渇、濾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 日から 26 日の胎児に感受性ウインドウが生じることが示された。妊娠 23～26 日の期間における妊娠母動物への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る。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。

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。

(胎児毒性作用機序)

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。

(胎児毒性作用機序)

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。

(胎児毒性作用機序)

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。

- ④ ヨウ化メチルの脱ヨウ化酵素に対する影響試験 (脱ヨウ化酵素活性影響試験)
(資料 O-4)

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。

(脱ヨウ化酵素活性影響試験)

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。

(脱ヨウ化酵素活性影響試験)

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。

(脱ヨウ化酵素活性影響試験)

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。

（脱ヨウ化酵素活性影響試験）

(毒性発現メカニズム)

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

(資料 O-5)

試験機関：E.I. du Pont de Nemours and Company
HaskellSM Laboratory for Health and
Environmental Sciences

[GLP 対応]

報告書作成年：2004年

試験目的： ラットを用いた90日間反復吸入毒性試験（資料 SI-1）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試験を実施した。

（毒性発現メカニズム）

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。

(毒性発現メカニズム)

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。

(毒性発現メカニズム)

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。

(毒性発現メカニズム)

(毒性発現メカニズム)

結論： ヨウ化メチルを 25ppm 以上の濃度でラットに吸入暴露すると、総コレステロールの上昇（HDL - コレステロール及び非 HDL - コレステロールの上昇）、トリグリセリドの低下を惹起した。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。T4 および T3 の低下、TSH の上昇が認められたが、血清中 rT_3 濃度及び UDP-グルクロニルトランスフェラーゼ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。組織中グルタチオンに時間および濃度依存的な低下が認められた。血液、腎、及び肝における枯渇は、嗅覚及び呼吸上皮で認められるほど顕著ではなかった。ラット鼻組織中の GSH 枯渇の程度は、先行試験（資料 SI-1）で報告された鼻の病変と一致していた。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 25ppm 以上の濃度で 6 時間吸入暴露したとき、全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。

（肺機能影響試験）

⑥ ヨウ化メチルのウサギの肺機能に及ぼす影響試験

（資料 O-6）

試験機関：E.I. du Pont de Nemours and Company,
HaskellSM Laboratory for Health and
Environmental Sciences
[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

試験目的： ヨウ化メチルを吸入暴露させたウサギにおける体内動態を評価することを目的として本試験を実施した。

（肺機能影響試験）

考察及び結論：ヨウ化メチルを 20ppm の濃度でウサギに吸入暴露したとき、呼吸数、1 回換気量、毎分換気量及び呼吸器刺激症状など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。

(変異原性レビュー)

⑦ ヨウ化メチルの変異原性試験に関するレビュー

(資料 O-7)

試験機関：Technology services group,
Arysta LifeScience North America Corporation (米国)
報告書作成年：2005 年

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。

（変異原性レビュー）

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。

（変異原性レビュー）

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。

（変異原性レビュー）

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。

（変異原性レビュー）

（変異原性レビュー）

考察及び結論：現行の EPA ガイドラインおよび公開文献の遺伝毒性試験から入手可能な遺伝毒性データを厳密に評価した結果、ヨウ化メチルは動物に対する遺伝毒性を有さないものと判断される。したがって、遺伝毒性が、生涯暴露実験において雄のラット及びマウスに認められた甲状腺腫瘍に関する作用機序である可能性は低いと考えられる。

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。

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。

(急性経口)

2. 製剤

1) 急性毒性試験

① ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 FA-1)

試験成績代替

② ラットにおける急性経皮毒性試験

(急性経皮)

(資料 FA-2)

試験成績代替

③ ラットにおける急性吸入毒性試験

(急性吸入)

(資料 FA-3)

試験成績代替

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 FI-1)

試験成績代替

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。

② ウサギを用いた眼刺激性試験

(眼刺激性)

(資料 FI-2)

試験成績代替

(皮膚感作性)

3) 皮膚感作性

① モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 No. FS-1)

試験機関：(財) 食品農医薬品安全性評価センター
[GLP 対応]

報告書作成年：2010 年

検体の純度：99.0%くん蒸剤

組成；ヨウ化メチル 99.0%
水等 1.0%

供試動物：ハートレー系モルモット、雌、開始時7週齢
開始時体重；383~458g、検体投与群 20 匹、陰性対照群 10 匹

観察期間：30 日間（感作開始から惹起終了後 48 時間まで）

投与方法：[Buehler 法]

投与量設定根拠；2 匹に 10、2 及び 0.4%濃度の検体（媒体：アセトン）をそれぞれ 6 時間閉塞貼付し、パッチ除去後 24 時間に貼付部位を観察したところ、全ての濃度で皮膚反応が認められたことから、さらに 1 匹に 0.4、0.1 及び 0.05%濃度の検体を同様に 6 時間閉塞貼付した。その結果、いずれの濃度においても皮膚反応は認められなかった。以上より、調製が可能で皮膚反応が観察された最低濃度である 0.4%、皮膚反応が観察されなかった最高濃度である 0.1%を、それぞれ感作及び惹起濃度として設定した。

感 作；各動物の左腹側部を 5×5cm の広さに剃毛し、アセトン 10ml に検体 40μl を加え 0.4%濃度に調製した溶液 0.2ml をリント布に浸漬し、感作部位に貼付・固定した。同様に、陰性対照群にはアセトン 0.2ml を処置した。6 時間閉塞貼付後、パッチを除去した。この閉塞貼付を 7 日間隔で計 3 回行った。

惹 起；検体投与群及び陰性対照群ともに、最終感作終了後 14 日に各動物の右腹側部を 5×5cm の広さに剃毛し、アセトン 20ml に検体 20μl を加え 0.1%濃度に調製した溶液 0.2ml をリント布に浸漬し、惹起部位に貼付・固定した。6 時間閉塞貼付後、パッチを除去した。

なお、陽性対照群として、2009 年 6 月 10 日から 7 月 10 日に同試験機関にて実施した 1-クロロ-2,4-ジニトロベンゼン（DNCB）を用いた試験データを使用した。

観察項目：惹起の貼付パッチ除去後 24 及び 48 時間に貼付部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察し、以下に示す皮膚反応の判定基準に従って評点し、皮膚感作率〔(感作反応動物数÷供試動物数)×100〕を算出した。紅斑及び浮腫等の症状の判定基準を以下に示す。

皮膚反応スコア判定基準

- | | | |
|---|---|------------|
| 0 | = | 肉眼的に変化なし |
| 1 | = | 軽度又はまばらな紅斑 |
| 2 | = | 中等度のびまん性紅斑 |
| 3 | = | 強度の紅斑及び浮腫 |

(皮膚感作性)

一般状態について観察期間終了時まで土・日曜日を除き1日1回観察した。体重は感作開始直前及び観察期間終了時の2回測定した。

結果： 各観察時間における皮膚反応が認められた動物数を下表に示す。

群			供試動物数	感作反応動物数										感作率 (%)	
				24 時間後					48 時間後					24 時間	48 時間
				皮膚反応評点				計	皮膚反応評点				計		
感作	惹起	0	1	2	3	0	1		2	3					
検体	0.4%検体 (検体投与)	0.1%検体	20	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0	0
	アセトン (陰性対照)	0.1%検体	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0
陽性対照	0.4% DNCB	0.1% DNCB	10	0	0	0	10	10/10	0	0	4	6	10/10	100	100

陽性対照は2009年6月10日～7月10日に同試験機関にて実施した。

DNCB：1-クロロ-2,4-ジニトロベンゼン

検体投与群及び陰性対照群ともに惹起暴露のパッチ除去後24及び48時間において、いずれの動物にも皮膚反応は認められず、感作率は0%であった。一方、陽性対照群においては、全動物に皮膚反応が認められた。

検体投与群において、感作2週目に1匹、3週目に4匹で貼付部位に紅斑又は浮腫が認められたが、その他一般状態の異常は認められなかった。体重に検体投与に関連した影響は認められなかった。

以上の結果から、検体はモルモットに対して皮膚感作性はないと判断された。

（作業者安全性）

3. 参考

土壌燻蒸作業者の暴露調査（1）

（資料 U-1）

試験機関：（社）日本植物防疫協会研究所
十文字学園女子大学人間生活学部
報告書作成年：2003 年

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。

（作業者安全性）

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。

（作業者安全性）

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。

（作業者安全性）

(作業者安全性)

以上の結果からヨウ化メチルの土壌燻蒸における燻蒸作業及び被覆フィルム除去作業時には防毒マスクを正しく装着する必要がある、また吸収缶はヨウ化メチル専用吸収缶を使用し、適切な吸収缶の交換の指導が望ましいと考えられた。

(作業者安全性)

土壌燻蒸作業者の暴露調査 (2)

(資料 U-2)

試験機関：(社) 日本植物防疫協会研究所
十文字学園女子大学人間生活学部
報告書作成年：2003 年

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。

(作業者安全性)

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。

（作業者安全性）

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。

（作業者安全性）

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。

（作業者安全性）

ヨウ化メチル土壌燻蒸作業時には保護マスクの着用を徹底する必要があると判断される。

IX. 動植物及び土壌等における代謝分解 <代謝分解試験一覧表>

資料 No.	試験の種類	供試動物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
MA-1 (GLP)	動物体内運命試験	ラット (雄)	<p>吸収、分布、排泄、代謝 ¹⁴C 標識体を経口投与 (単回) * 又は吸入暴露 (全身、単回) ** <*経口、**吸入と略></p> <p>(主試験) : ♂各 4 匹 低用量 高用量 経口 : 1.5mg/kg 24mg/kg 吸入 : 25ppm 233ppm 血液、尿、糞、呼気、組織を採取</p> <p>(補足試験・経口) : ♂各 3 匹 (補足試験・吸入) : ♂各 6 匹 低用量 高用量 経口 : 1.0mg/kg 35mg/kg 吸入 : 21ppm 209ppm 尿、糞、呼気を採取</p>	<p>[T_{max} 及び半減期 : 時間] (血中) 低用量 & 高用量 T_{max} 半減期 経口 : 4 6.0~6.8 吸入 : 2 5.1~7.2 [排泄 : 48 時間、%] 尿 糞 呼気 経口 : 30~33 2 52~61 吸入 : 27~29 1 39~47 [組織濃度 : 1 (0)、6 & 168 時間] 経口 1 時間後又は吸入直後に広い組織に ¹⁴C の分布がみられた。経口では多くの組織 (肝、腸管を除く) 濃度が血液と同等かそれ以下で、6 時間後ではやや濃度の上昇がみられたが、168 時間後では全組織の濃度が低下した。吸入では 0 時間に殆どの組織で血中濃度より高い濃度を示したが、経時的に濃度は減少した。 [代謝物] 呼気中 : ¹⁴C の殆どが代謝物 J (CO₂) 尿中 : 代謝物 B、C、F、H、I</p>	WIL Research Laboratories, Inc. [米国] (2002 年)	225
MA-2 (GLP)	動物体内運命試験	ラット (雌)	<p>吸収、分布、排泄、代謝 ¹⁴C 標識体を経口投与 (単回) * 又は吸入暴露 (全身、単回) ** <*経口、**吸入と略></p> <p>(主試験) : ♀各 4 匹 低用量 高用量 経口 : 1.7mg/kg 21mg/kg 吸入 : 24ppm 250ppm 血液、尿、糞、呼気、組織を採取</p>	<p>[T_{max} 及び半減期 : 時間] 低用量 & 高用量 T_{max} 半減期 経口 (血漿) : 4~6 6~16 (血液細胞) : 4 3~4 吸入 (血漿) : 0~2 4~9 (血液細胞) : 0~2 2~6 [排泄 : 7 日間、%] 尿 糞 呼気 (CO₂) 経口 : 38~43 3~4 53~73 吸入 : 34~36 1~3 40~47 [組織濃度 : 1 (0)、6 & 168 時間] 経口及び吸入とも各組織における濃度の変化はほぼ雄の場合 (MA-1) と類似。 [代謝物] 呼気中 : ¹⁴C の殆どが代謝物 J (CO₂) 尿中 : 代謝物 B、C、D、E、F、G、H、I</p>	WIL Research Laboratories, Inc. [米国] (2005 年)	233

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
MP-1 (GLP)	植物体内運命試験	トマト	<p>分布、残留、代謝</p> <p>^{14}C-標識体を気密容器内の土壌に 500kg ai/ha 相当量 (通常量) を処理し、11 日間通気した。さらに 7 日間大気に曝した土壌を 4 又は 10 インチポットに詰め、4~5 葉期のトマト苗を移植して栽培。移植後 2 及び 4 週間後には茎葉部及び根部を、最終収穫期 [1 回目: 成熟果実 50% 期 (果実のみ)、2 回目: 1 回目 7 日後] に果実、茎葉部及び根部等を採取。果実は果汁と搾りかすに分けた。茎葉部、根部及び搾りかすはアセトニル、アセトニル水 (1:1) で順次抽出。抽出後固体 (PES) は糖、蛋白分解酵素、硫酸及び亜塩素酸ナトリウムで順次処理。</p>	<p>[移植前の土壌中濃度]: 11 日間通気後 7 日間大気に曝した土壌中 9.83$\mu\text{g/g}$</p> <p>[分布及び残留]: 移植後 2.4 週間及び最終収穫期の茎葉部及び根部における総残留放射能 (TRR) は 0.29~0.62 及び 0.69~6.0ppm で、TRR の 50~60% が抽出性。成熟果実の全体、果汁及び搾りかすにおける TRR は 0.18~0.20、0.11~0.12 及び 0.07~0.08ppm で、TRR の約 75% が抽出性。各収穫期の全試料から親化合物は検出されなかった。</p> <p>[代謝]: 果汁には果実の TRR の 62% が含まれ、HPLC でその大部分 (TRR の 41~44%) が極性画分に検出された。極性画分の中性、陰イオン性 (酸類) 及び陽イオン性 (塩基性化合物) の放射能分布は 61、24 及び 15% を示した。中性画分の化学反応による生成物から放射能が糖類 (グルコース、フラクトース、蔗糖) に取り込まれたことが確認された。また、搾りかす (PES、TRR の約 25%) は酵素及び加水分解反応からその 62% が遊離し、うち最大の 23% (TRR の 6%) は蛋白であった。</p>	Ricerca Biosciences (2004 年)	242
MP-2 (GLP)	植物体内運命試験	いちご	<p>分布、残留、代謝</p> <p>^{14}C-標識体を気密容器内の土壌に 300kg ai/ha 相当量 (通常量) を処理し、8 日間通気し、開放して 3 日間放置した。さらに 7 日間大気に曝した土壌に 2~4 週齢のいちご苗を移植して栽培。移植後 4 及び 8 週間後には茎葉部及び根部を、1 回目収穫期にはクラウン果実を、最終収穫期には果実、茎葉部及び根部等を採取。成熟果実、茎葉部及び根部はアセトニル、アセトニル水 (1:1) で順次抽出。抽出後固体 (PES) は糖、蛋白分解酵素、硫酸及び亜塩素酸ナトリウムで順次処理。</p>	<p>[移植前の土壌中濃度]: 8 日間通気後 10 日間大気に曝した土壌中 7.11$\mu\text{g/g}$</p> <p>[分布及び残留]: 移植後 4.8 週間及び最終収穫期の茎葉部及び根部における総残留放射能 (TRR) は 0.74~1.41 及び 1.09~2.15ppm で、TRR の 33~38 及び 15~16% が抽出性。成熟果実における TRR は 0.045~0.072ppm で、TRR の 73~74% が抽出性。各収穫期における全試料から親化合物は検出されなかった。</p> <p>[代謝]: 果実の抽出性放射能は、HPLC でその大部分 (TRR の 59~60%) が極性画分に検出された。極性画分の中性、陰イオン性 (酸類) 及び陽イオン性 (塩基性化合物) の放射能分布は 82、16 及び 2% を示した。中性画分の化学反応による生成物から放射能が糖類 (グルコース、フラクトース、蔗糖) に取り込まれたことが確認された。また、抽出後の固体 (PES、TRR の約 25%) は酵素及び加水分解反応からその 66% が遊離し、うち最大の結合性画分 13% (TRR の 6%) はグルコース、ヘシテロース及びパクチンであった。</p>		248

資料 No.	試験の種類	供試動 植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載 頁
MP-3 (GLP)	植物体内 運命試験	だいこん	<p>分布、残留、代謝</p> <p>¹⁴C-標識体を実圃場において使用される施用量及び3倍量を想定し、20及び60g/m²の割合で直径27cm、表面積0.057m²のポットに入れた土壌に処理した。処理直後にポットをポリエチレンフィルムで被覆して3日間静置後、フィルムを除去して土壌を耕起し、更に7日間通気後、だいこんを播種した。</p> <p>処理後3及び10日に土壌を、処理後30日及び70日には、根部、葉部及び土壌を採取。土壌はアセトニトリルで抽出。根部及び葉部はアセトニトリル・水(1:1)及び水で順次抽出。非抽出性残渣については糖、蛋白分解酵素、硫酸及び亜塩素酸ナトリウム及び酢酸で順次処理。</p>	<p>[分布及び残留]: 処理後70日の総残留放射能(TRR)は根部では20g/m²で0.165mg/kg、60g/m²で0.758mg/kgであり、葉部では20g/m²で0.225mg/kg、60g/m²で0.808mg/kgであった。TRRの約30~45%が抽出性を示した。根部及び葉部の有機分画から親化合物は検出されなかった。</p> <p>[代謝]: 根部及び葉部の抽出性放射能の大部分は水溶性分画(24.3~38.5%TRR)に検出された。非抽出性残渣は、主に蛋白(9.8~15.7%TRR)、セルロース(10.1~11.2%TRR)、リグニン(6.7~16.3%TRR)に認められた。</p>	Huntingdon Life Sciences (2009年)	254

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁																	
MS-1 (GLP)	好氣的土壤中運命試験	土 壤	微生物への影響、分布、分解の動態、分解物、分解経路 濃度：31.4µg/g (土壌) [圃場での使用量 26.3kg/10a に相当] 温度、期間：20℃、12 日間 最大容水量に対する土壌含水量：42.3%	分布 (12 日間) 土壌中 CH ₃ I：0% 揮発 CH ₃ I：94.5% 未知揮発物：2.6% DT ₅₀ ：2.0 時間 DT ₉₀ ：6.8 時間	Ricerca, LLC [米国] (2001 年)	260																	
WD-1 (GLP)	加水分解運命試験	滅菌緩衝液	分布、代謝物、分解経路、推定半減期 pH 4、7、9 濃度：21.7~23.1mg/L 25℃・30 日間 50℃・7 日間	50℃；半減期：2.3~3.3 日 分解物 CH ₃ OH (7 日間) pH4：76% pH7：81% pH9：78% 25℃；半減期：94~109 日 分解物 CH ₃ OH (30 日間) pH4：16% pH7：18% pH9：18%		263																	
WD-2 (GLP)	緩衝液中光分解運命試験	滅菌緩衝液	光分解物、分解経路、推定半減期 pH 5、濃度：11mg/L 25℃、393.1W/m ² (290~750nm)、15 日間	光照射 15 日間の変化 親化合物 CH ₃ I：44.9% 分解物： CH ₃ OH；18.7% HCHO；36.5% 半減期： 親化合物 CH ₃ I；13.1 日 分解物 CH ₃ OH；3.4 日		266																	
WD-3 (GLP)	自然水中光分解運命試験	滅菌自然水 (米国)	光分解物、分解経路、推定半減期 pH 8.0、硬度 117、濃度：10mg/L 25℃、300W/m ² (290~750nm)、19 日間	19 日間 親化合物 CH ₃ I：67.8% 分解物： CH ₃ OH；21.5% HCHO；2.7% 半減期： 親化合物 CH ₃ I；37.5 日	Ricerca, LLC [米国] (2003 年)	269																	
WD-4 (GLP)	嫌氣的水中運命試験	池の水及び堆積物 (米国)	堆積物：砂質埴壤土、pH8.0 有機質 2.08% 水：pH 7.94、硬度 360、 可溶性有機炭素 6.93% 濃度：13.1~13.2mg/L、暗条件 窒素気流中、20℃、14 日間	14 日間における変化 (%) 親化合物 CH ₃ I 96.5→0.6 分解物 CO ₂ 0.1→2.5 CH ₃ OH 1.9→3.5 その他揮発物 0→5.9 DT ₅₀ ：1.7 日 DT ₉₀ ：5.6 日	Ricerca, LLC [米国] (2001 年)	273																	
SAC-1 (GLP)	土壌吸着性試験	土壌 (米国) OECD	5 土壌 (OECD No.) 1.スイス (-) 2.カリフォルニア (5) 3.オハイオ (2) 4.ドイツ (-) 5.オレゴン (3) 試験温度：20℃	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>K_F</th> <th>K_{FOC}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>スイス</td> <td>2.5</td> <td>28</td> </tr> <tr> <td>カリフォルニア</td> <td>2.7</td> <td>59</td> </tr> <tr> <td>オハイオ</td> <td>2.9</td> <td>26</td> </tr> <tr> <td>ドイツ</td> <td>2.1</td> <td>15</td> </tr> <tr> <td>オレゴン</td> <td>2.4</td> <td>41</td> </tr> </tbody> </table> 土壌吸着性は低い			K _F	K _{FOC}	スイス	2.5	28	カリフォルニア	2.7	59	オハイオ	2.9	26	ドイツ	2.1	15	オレゴン	2.4	41
	K _F	K _{FOC}																					
スイス	2.5	28																					
カリフォルニア	2.7	59																					
オハイオ	2.9	26																					
ドイツ	2.1	15																					
オレゴン	2.4	41																					

<代謝分解物一覧表>

記号	由来	名称	化学名	構造式
A	親化合物	ヨウ化メチル	ヨウ化メチル (別名ヨードメタン)	CH ₃ I
B				
C				
D				
E				
F				
G				
H				
I				
J				
K				
L				