

(案)

農薬評価書

メトミノストロビン

2009年12月8日

食品安全委員会農薬専門調査会

目 次

	頁
○ 審議の経緯	3
○ 食品安全委員会委員名簿	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	3
○ 要約	5
I. 評価対象農薬の概要	6
1. 用途	6
2. 有効成分の一般名	6
3. 化学名	6
4. 分子式	6
5. 分子量	6
6. 構造式	6
7. 開発の経緯	6
II. 安全性に係る試験の概要	7
1. 動物体内運命試験	7
(1) 吸収	7
(2) 分布	8
(3) 代謝	9
(4) 排泄	11
2. 植物体内運命試験	12
3. 土壌中運命試験	13
(1) 好氣的湛水土壌中運命試験	13
(2) 嫌氣的湛水土壌中運命試験	14
(3) 好氣的土壌中運命試験	14
(4) 土壌吸着試験	14
4. 水中運命試験	15
(1) 加水分解試験	15
(2) 水中光分解試験①	15
(3) 水中光分解試験②	15
(3) 水中光分解試験③	16
5. 土壌残留試験	16
6. 作物等残留試験	17
(1) 作物残留試験	17
(2) 魚介類における最大推定残留値	17
(3) 乳汁移行試験	17
7. 一般薬理試験	17

1	8. 急性毒性試験	19
2	9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	20
3	10. 亜急性毒性試験	20
4	(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)	20
5	(2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)	22
6	(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)	22
7	11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	23
8	(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)	23
9	(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	23
10	(3) 78 週間発がん性試験 (マウス)	25
11	12. 生殖発生毒性試験	25
12	(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)	25
13	(2) 発生毒性試験 (ラット)	27
14	(3) 発生毒性試験 (ウサギ)	27
15	13. 遺伝毒性試験	27
16	14. その他の試験	29
17	(1) ラットを用いた肝発がんプロモーション作用に関する試験	29
18	(2) ラット肝薬物代謝酵素誘導作用に関する試験	29
19	(3) ラットを用いた LGL 白血病プロモーション作用に関する試験<参考>	30
20	(4) 血漿中 AST、ALT 及び ALP 活性に及ぼす影響 (<i>in vitro</i>)	31
21	(5) 性ホルモン受容体結合試験 (<i>in vitro</i>)	31
22	(6) 甲状腺ホルモン及び UGT 活性に及ぼす影響	31
23	(7) 免疫毒性試験	32
24	(8) 解毒試験 (ウサギ)	32
25	(9) 毒性および発がん性機序についてエラー! ブックマークが定義されていま	
26	せん。	
27		
28	Ⅲ. 食品健康影響評価	34
29		
30	・ 別紙 1 : 代謝物/分解物等略称	38
31	・ 別紙 2 : 検査値等略称	40
32	・ 別紙 3 : 作物残留試験	42
33	・ 参照	44
34		

1 <審議の経緯>

1998 年 8 月 31 日 初回農薬登録
2005 年 11 月 29 日 残留農薬基準告示 (参照 1)
2008 年 10 月 21 日 農林水産省より厚生労働省へ基準値設定依頼 (魚介類)
2008 年 12 月 9 日 厚生労働省より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請 (厚生労働省発食安第 1209005 号)
関係書類の接受 (参照 2~4)
2008 年 12 月 11 日 第 266 回食品安全委員会 (要請事項説明) (参照 5)
2009 年 3 月 11 日 第 23 回農薬専門調査会確認評価第一部会 (参照 6)
2009 年 12 月 8 日 第 57 回農薬専門調査会幹事会 (参照 7)

2

3 <食品安全委員会委員名簿>

(2009 年 6 月 30 日まで)	(2009 年 7 月 1 日から)
見上 彪 (委員長)	小泉直子 (委員長)
小泉直子 (委員長代理)	見上 彪 (委員長代理*)
長尾 拓	長尾 拓
野村一正	野村一正
畑江敬子	畑江敬子
廣瀬雅雄	廣瀬雅雄
本間清一	村田容常

* : 2009 年 7 月 9 日から

4

5 <食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2008 年 3 月 31 日まで)		
鈴木勝士 (座長)	三枝順三	布柴達男
林 真 (座長代理)	佐々木有	根岸友恵
赤池昭紀	代田眞理子	平塚 明
石井康雄	高木篤也	藤本成明
泉 啓介	玉井郁巳	細川正清
上路雅子	田村廣人	松本清司
臼井健二	津田修治	柳井徳磨
江馬 眞	津田洋幸	山崎浩史
大澤貫寿	出川雅邦	山手丈至
太田敏博	長尾哲二	與語靖洋
大谷 浩	中澤憲一	吉田 緑
小澤正吾	納屋聖人	若栗 忍

小林裕子

西川秋佳

(2008 年 4 月 1 日から)

鈴木勝士 (座長)

佐々木有

平塚 明

林 真 (座長代理)

代田真理子

藤本成明

相磯成敏

高木篤也

細川正清

赤池昭紀

玉井郁巳

堀本政夫

石井康雄

田村廣人

松本清司

泉 啓介

津田修治

本間正充

今井田克己

津田洋幸

柳井徳磨

上路雅子

長尾哲二

山崎浩史

臼井健二

中澤憲一*

山手丈至

太田敏博

永田 清

與語靖洋

大谷 浩

納屋聖人

義澤克彦**

小澤正吾

西川秋佳

吉田 緑

川合是彰

布柴達男

若栗 忍

小林裕子

根岸友恵

三枝順三***

根本信雄

* : 2009 年 1 月 19 日まで

** : 2009 年 4 月 10 日から

*** : 2009 年 4 月 28 日から

要 約

ストロビルリン系殺菌剤である「メトミノストロビン」(CAS No. 133408-50-1)について、農薬抄録を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、動物体内運命（ラット）、植物体内運命（水稻）、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物等残留、急性毒性（ラット及びマウス）、亜急性毒性（ラット、マウス及びイヌ）、慢性毒性（イヌ）、慢性毒性/発がん性併合（ラット）、発がん性（マウス）、2世代繁殖（ラット）、発生毒性（ラット及びウサギ）、遺伝毒性試験等である。

各種毒性試験結果から、メトミノストロビン投与による影響は主に肝臓（小葉中心性肝細胞肥大等）、腎臓（慢性腎症等）及び血液（貧血）に認められた。神経毒性、繁殖能に対する影響、及び遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、ラットで肝細胞腺種及び LGL 白血病の増加が認められた。肝細胞腺腫については、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、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。LGL 白血病については、用量相関性や発生の早期化は認めず、自然発生の変動範囲内であり、検体投与の影響ではないと考えられた。

発生毒性試験において、ウサギでは骨格変異の増加が認められたが、骨格異常、外表異常及び内臓異常の発現増加は認められなかった。ラットでは胎児に影響は認められなかった。これらのことから、メトミノストロビンに催奇形性はないと考えられた。

ラットを用いた 1 年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量 1.6 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 で除した 0.016 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：メトミノストロビン

英名：metominostrobin (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：(*E*)-2-メトキシイミノ-*N*-メチル-2-(2-フェノキシフェニル)
アセトアミド

英名：(*E*)-2-methoxyimino-*N*-methyl-2-(2-phenoxyphenyl)
acetamide

CAS (No. 133408-50-1)

和名：(*E*)- α -メトキシイミノ-*N*-メチル-2-フェノキシベンゼンアセトアミ
ド

英名：(*E*)- α -methoxyimino-*N*-methyl-2-phenoxybenzeneacetamide

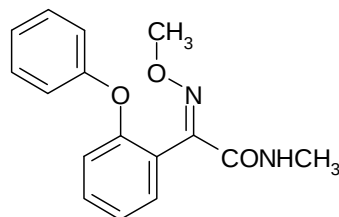
4. 分子式

C₁₆H₁₆N₂O₃

5. 分子量

284.32

6. 構造式



7. 開発の経緯

メトミノストロビンは、1989 年に塩野義製薬(株) (現バイエルクロップサイエンス(株)) により開発されたストロビルリン系殺菌剤である。糸状菌に対しミトコンドリアの電子伝達系を阻害することにより、孢子発芽阻止、孢子発芽以降の宿主への侵入阻止などの作用を示すことが確認されている。

我が国では1998年8月に初回農薬登録が取得された。今回、魚介類への残留基準値の設定が要請されている。また、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されている。

Ⅱ．安全性に係る試験の概要

農薬抄録（2008 年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照 2、3）

各種運命試験（Ⅱ.1～4）は、メトミノストロビンの C=N 結合の炭素原子に直結したフェニル基の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（ ^{14}C -メトミノストロビン）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メトミノストロビンに換算した。代謝物/分解物等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）吸収

① 血中濃度推移

Fischer ラット（一群雌雄各 9 匹）に ^{14}C -メトミノストロビンを 5 mg/kg 体重（以下、[1.]において「低用量」という。）又は 100 mg/kg 体重（以下、[1.]において「高用量」という。）で単回経口投与、低用量で 14 日間反復経口投与あるいは 0.25 mg/kg 体重で単回静脈内投与し、血中濃度推移試験が実施された。

血漿及び全血中放射濃度推移は表 1 に示されている。

血漿中の放射能は、腸肝循環の影響により 2 番目のピークが 4 時間後に現れ、減衰は多相的に起こった。血漿中の放射能は雄では投与後 96 時間、雌で 168 時間まで検出された。（参照 2）

表 1 血漿及び全血中放射能濃度推移

	投与量	5 mg/kg 単回経口		100 mg/kg 単回経口		5 mg/kg 反復経口		0.25 mg/kg 静脈内	
	性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
血漿	T _{max} （時間）	0.5	1	3	12	1	0.5	0.08	0.08
	C _{max} （μg/mL）	0.55	1.1	16.4	17.0	0.78	1.9	0.12	0.16
	AUC ₁₆₈ （μg.h/mL）	10.6	20.8	284.2	585.3	22.4	38.4	0.50	0.63
	T _{1/2} （時間）	—	—	21.8	—	—	—	20.7	18.1
全血	T _{max} （時間）	0.5	1	3	1	1	0.5	0.08	0.08
	C _{max} （μg/mL）	0.52	0.96	18.3	17.2	0.73	1.6	0.13	0.16
	AUC ₁₆₈ （μg.h/mL）	9.6	15.7	354.6	531.5	38.4	41.9	0.46	0.62
	T _{1/2} （時間）	—	—	—	—	—	—	—	—

—：算出できず

①吸収率

胆汁中排泄試験[1. (4)②]より得られた尿中及び胆汁中排泄率並びにカーカス¹の放射能の合計より、メトミノストロビンの体内吸収率は、95%と算出された。(参照 2)

(2) 分布

Fischer ラット（一群雌雄各 3 匹）に ¹⁴C-メトミノストロビンを低用量又は高用量で単回経口投与、あるいは低用量で 14 日間反復経口投与し、体内分布試験が実施された。

主要組織（消化管内容物を除く）における残留放射濃度は表 2 に示されている。

低用量単回経口投与群において、投与 120 時間後には、消化管系組織、肝、腎及び雄の包皮腺又は雌の陰核腺で残留濃度が高かった。高用量単回経口投与群及び低用量反復投与群においても、同様に消化管系組織、肝及び包皮腺あるいは陰核腺で残留濃度が高かった。反復投与 120 時間後にと殺したラットの組織中の放射能濃度は、単回投与 120 時間後の組織中よりも 2~5 倍高かったことから若干の放射能の蓄積があることが示された。(参照 2)

表 2 主要組織（消化管内容物を除く）における残留放射能濃度 (µg/g)

投与量	性別	T _{max} *	投与 120 時間後
5 mg/kg 体重 単回 経口	雄	胃(63.6)、小腸(33.9)、肝臓(7.7)、膀胱(5.6)、盲腸(4.1)、大腸(4.1)、腎臓(2.9)、膵臓(1.03)、下垂体(0.91)、包皮腺(0.90)、上皮小体及び甲状腺(0.83)、副腎(0.79)、血漿(0.71)	肝臓(0.098)、上皮小体及び甲状腺(0.083)、盲腸(0.072)、大腸(0.052)、小腸(0.044)、包皮腺(0.035)、腎臓(0.032)、胃(0.023)、皮膚(0.015)、全血液(0.014)、肺(0.009)、カーカス(0.009)、脾臓(0.008)、心(0.006)、骨(0.005)、血漿(0.005)
	雌	胃(98.2)、小腸(39.8)、肝臓(9.7)、陰核腺(7.5)、大腸(7.4)、上皮小体及び甲状腺(5.2)、腎臓(4.1)、副腎(4.0)、盲腸(3.4)、下垂体(3.3)、骨髓(2.9)、膵臓(2.8)、膀胱(2.8)、ハーダー腺(2.7)、舌下腺(1.8)、腸間膜リンパ節(1.7)、肺(1.7)、顎下腺(1.6)、心臓(1.6)、卵巣(1.6)、血漿(1.5)	陰核腺(0.19)、盲腸(0.13)、肝臓(0.11)、小腸(0.093)、大腸(0.092)、胃(0.062)、カーカス(0.020)、肺(0.011)、脾臓(0.010)、全血液(0.010)、卵巣(0.009)、血漿(0.005)
100 mg/kg 体重 単回 経口	雄	胃(1,030)、小腸(627)、盲腸(473)、膀胱(400)、大腸(290)、包皮腺(224)、腎臓(123)、肝臓(69.6)、下垂体(59.9)、脂肪(53.2)、副腎(41.8)、上皮小体及び甲状腺(38.4)、膵臓(33.4)、ハーダー腺(30.6)、腸間膜リンパ節(28.5)、	包皮腺(12.7)、盲腸(5.6)、大腸(4.2)、小腸(4.2)、胃(1.9)、肝臓(1.8)、上皮小体及び甲状腺(1.8)、腎臓(0.63)、皮膚(0.45)、肺(0.31)、全血液(0.28)、カーカス(0.25)、脾臓(0.21)、精囊(0.18)、骨(0.15)、血漿(0.12)

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）。

投与量	性別	T _{max} *	投与 120 時間後
		骨髄(22.0)、精囊(20.6)、舌下腺(17.6)、心臓(16.7)、肺(16.5)、顎下腺(15.9)、脾臓(13.7)、血漿(12.4)	
	雌	胃(730)、盲腸(351)、小腸(351)、陰核腺(299)、大腸(191)、脂肪(111)、骨髄(87.3)、ハーダー腺(84.5)、上皮小体及び甲状腺(59.1)、肝臓(56.7)、副腎(51.7)、下垂体(49.2)、腸間膜リンパ節(46.0)、脾臓(41.2)、卵巣(37.3)、腎臓(31.8)、舌下腺(25.8)、心臓(24.5)、顎下腺(23.0)、肺(22.2)、膀胱(21.9)、胸腺(21.6)、カーカス(19.8)、脳(18)、脾臓(17.2)、子宮(16.9)、骨格筋(14.6)、全血液(14.3)、血漿(12.9)	陰核腺(12.2)、肝臓(2.27)、盲腸(2.4)、小腸(1.8)、大腸(1.4)、胃(0.85)、腎臓(0.64)、卵巣(0.47)、カーカス(0.42)、肺(0.38)、皮膚(0.37)、全血液(0.32)、脾臓(0.30)、腸間膜リンパ節(0.22)、血漿(0.17)
5 mg/kg 体重 反復 経口	雄	小腸(86.4)、胃(61)、大腸(45.5)、盲腸(33.8)、陰核腺(14.0)、肝臓(8.0)、腎臓(2.8)、皮膚(1.8)、副腎(1.8)、カーカス(1.7)、上皮小体及び甲状腺(1.6)、ハーダー腺(1.5)、脾臓(1.4)、血漿(1.3)	小腸(0.67)、大腸(0.54)、肝臓(0.53)、陰核腺(0.49)、盲腸(0.41)、胃(0.34)、上皮小体及び甲状腺(0.22)、腎臓(0.16)、脾臓(0.085)、全血液(0.082)、カーカス(0.064)、肺(0.063)、皮膚(0.057)、副腎(0.025)、膀胱(0.023)、骨(0.021)、腸間膜リンパ節(0.017)、心臓(0.016)、卵巣(0.016)、血漿(0.012)
	雌	小腸(90.4)、胃(88.2)、大腸(70.4)、盲腸(63.5)、膀胱(13.7)、肝臓(7.1)、腎臓(4.2)、包皮腺(2.9)、上皮小体及び甲状腺(2.1)、副腎(1.1)、脾臓(0.92)、下垂体(0.80)、血漿(0.80)	包皮腺(0.88)、下垂体(0.83)、上皮小体及び甲状腺(0.45)、肝臓(0.42)、腎臓(0.20)、全血液(0.18)、盲腸(0.14)、副腎(0.092)、大腸(0.085)、膀胱(0.082)、脾臓(0.08)、皮膚(0.079)、肺(0.072)、小腸(0.066)、カーカス(0.055)、骨髄(0.052)、胃(0.05)、心臓(0.034)、舌下腺(0.025)、腸間膜リンパ節(0.021)、精囊(0.020)、ハーダー腺(0.018)、骨(0.017)、胸腺(0.017)、血漿(0.016)

*：低用量単回投与群は投与 0.5 時間後、高用量単回経口投与群は 4 時間、低用量反復経口投与群は 1 時間後

(3) 代謝

排泄試験[1.(4)]における尿、糞、肝臓及び血漿並びに胆汁中排泄試験[1.(5)]における胆汁を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞、胆汁、肝臓及び血漿中代謝物は表 3 に示されている。

尿中代謝物は大部分が極性物質であり、主要代謝物は、単回経口投与群では、C、E 及び G で、そのほとんどがグルクロン酸抱合体であった。低用量反復経口投与群では、主要代謝物は C 及び E で、大部分が非抱合体であり、特に雌に多かった。

糞中の主要代謝物は、E の抱合体を主とする極性物質であった。

胆汁中の主要代謝物は、C、D、E 及び J の抱合体であった。

肝臓中の主要成分は親化合物であり、その他、C、D、K 等の極性代謝物が多く認められた。

血漿中では、低用量及び高用量単回経口投与群の $T_{\max}$ 及び $T_{1/2}$ 時における代謝物は大部分が極性物質（血漿中総残留放射能の 22.6~71.0%TRR）であったが、非極性物質として親化合物、C、G、J 及び N が認められた。

メトミノストロビンは、ラット体内ではフェニル基の酸化的水酸化と *N*-メチル基の酸化的脱メチル化反応を受けてグルクロン酸抱合体へと代謝されるものと考えられた。（参照 2）

表 3 尿、糞、胆汁、肝臓及び血漿中の代謝物（%TAR）

	投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料 ^a [採取時間 (時間)]	親化合物	代謝物 ^b
単回 経口 投与	5	雄	尿 (48)	—	C(6.5)、G(2.7)、E(1.9)、D(1.2)、O(0.9)、H(0.5)、 N(0.4)、J(0.3)
			糞 (24)	0.7	E(2.8)、D(1.5)、N(0.7)、G(0.5)、J(0.5)、H(0.3)
			肝臓 (0.5)	11.6	J(8.7)、K(7.7)、E(5.4)、D(2.8)、C(1.9)、G(1.5)、 N(1.4)
			血漿 ^c	7.0~ 13.7	J(3.4~6.5)、G(1.9~5.6)、C(2.3~5.4)、N(≤4.2)、 D(2.7~3.3)
		雌	尿 (48)	—	E(16.7)、C(10.2)、D(2.8)、G(2.8)、N(0.9)、 J(0.8)、O(0.8)、H(0.2)
			糞 (24)	0.2	E(3.6)、D(0.8)、G(0.3)、N(0.2)、J(0.1)
			肝臓 (0.5)	16.1	K(13.2)、E(5.3)、J(3.8)、D(2.6)、C(1.9)、G(1.7)、 N(1.3)
			血漿 ^c	20.6~ 24.2	J(4.9~10.2)、C(0.8~3.8)、N(≤3.3)、G(≤1.7)、 D(≤0.9)
	100	雄	尿 (48)	—	E(4.6)、C(3.3)、G(3.2)、H(1.3)、J(0.5)、D(0.4)、 O(0.4)、N(nr)
			糞 (24)	0.3	E(2.1)、G(1.5)、D(0.9)、J(0.6)、N(0.4)、H(0.3)
			肝臓 (4)	8.9	K(11.2)、J(10.9)、D(3.9)、N(3.8)、E(3.1)、
			血漿 ^c	19.9~ 21.5	J(≤15.7)、N(10.6~11.5)、G(3.2~5.9)、C(≤ 3.7)
		雌	尿 (48)	—	E(5.8)、C(5.2)、G(2.7)、J(1.1)、H(1.0)、O(0.5)、 D(0.4)、N(nr)、
			糞 (24)	1.0	E(1.4)、G(0.5)、N(0.3)、D(0.2)、H(0.2)、J(0.2)、
			肝臓 (4)	20.5	K(9.6)、J(8.9)、N(6.6)、C(2.3)、D(2.3)、E(1.4)、

	投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料 ^a [採取時間 (時間)]	親化 合物	代謝物 ^b
			血漿 ^c	12.5~ 16.0	J(8.6~18.1)、N(≤12.7)、C(≤3.2)
静脈内 投与	0.25	雄	尿 (48)	—	C(9.7)、E(4.3)、G(2.7)、O(1.2)、N(0.8)、J(0.7)、 H(0.5)、D(nr)、
			糞 (24)	0.1	E(2.3)、D(1.5)、G(0.2)、J(0.2)、H(<0.1)、N(nr)
		雌	尿 (48)	—	C(18.2)、E(14.0)、G(3.8)、O(1.5)、J(1.2)、 N(1.2)、H(0.4)、D(nr)、
			糞 (24)	0.1	E(2.8)、D(1.0)、G(0.3)、J(0.2)、N(0.2)、H(0.1)
反復 経口 投与	5	雄	尿 ^d	—	C(6.9~25.1)、G(4.7~13.7)、E(2.3~6.5)、 H(0.4~2.5)、N(1.0~2.5)、D(1.5~2.3)、 J(0.5~2.2)、O(≤1.5)
			糞	—	D(3.3)、J(3.1)、H(2.5)、G(1.9)、N(1.3)
			肝 (1)	4.8	D(6.0)、J(5.8)、C(4.5)、K(3.8)、E(3.1)、N(1.9)、
			血漿 ^c	4.7~ 32.0	J(2.4~6.4)、G(0.8~4.6)、N(≤4.5)、C(0.6~4.3)、 D(0.6~1.2)
		雌	尿 ^d	—	C(9.9~27.2)、E(22.7~24.1)、G(nr~13.7)、 N(0.7~5.8)、D(0.4~4.6)、(≤2.1)、H(≤1.6)、 O(≤1.2)
			糞 (24)	—	D(9.1)、G(3.6)、J(1.7)、H(1.0)
			肝 (1)	4.6	C(23.6)、D(7.3)、K(6.9)、J(3.9)、N(1.5)_
			血漿 ^c	4.1~ 14.1	J(≤3.5)、D(0.7~2.9)、C(≤2.0)、N(≤0.8)、 G(≤0.3)
胆汁中 排泄試 験	5	雄	胆汁	—	E(22.3)、D(7.6)、J(5.1)、C(3.6)、G(0.5)
		雌	(24)	—	E(41.3)、D(6.2)、J(4.1)、C(2.3)、G(0.9)
	100	雄	胆汁	0.4	E(19.1)、J(6.6)、C(5.9)、D(5.9)、G(1.8)
		雌	(48)	1.6	E(18.4)、C(9.3)、G(4.8)、J(2.7)、D(2.1)

¹ a : 尿、糞及び胆汁試料はβ-グルクロニダーゼ/スルファターゼ処理後分析した。

² b : 血漿は%TRR で示す。

³ c : T_{max} 及び T_{1/2} に採取 (低用量単回投与群では投与 0.5 及び 4 時間後、高用量単回投与群で
⁴ は 4 及び 24 時間後、反復投与群では 1 及び 24 時間後)。

⁵ d : 試料は、投与後 0~6、6~24 及び 24~48 時間に採取した。

⁶ — : 検出されず、nr : 分離できず

(4) 排泄

①尿及び糞中排泄

Fischer ラット (一群雌雄各 5 匹) に ¹⁴C-メトミノストロビンを低用量又
は高用量で単回経口投与、低用量で 14 日間反復経口投与あるいは 0.25
mg/kg 体重で単回静脈内投与し、排泄試験が実施された。

投与後 120 時間の尿及び糞中排泄率は表 4 に示されている。

排泄は速やかで、投与量及び投与経路に関係なく投与後 48 時間までに大部分が排泄された。全投与群において、雌では尿中排泄が優位であった。(参照 2)

表 4 投与後 120 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	5 mg/kg 体重 単回経口		100 mg/kg 体重 単回経口		5 mg/kg 体重 反復経口		0.25 mg/kg 体重 静脈内	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿*	39.4	66.8	45.8	70.4	35.2	63.5	52.3	79.0
糞	57.2	28.3	48.7	27.4	53.8	26.9	40.3	24.7
排泄量合計**	96.9	95.6	95.0	98.3	89.1	90.4	93.0	104.0

* : ケージ洗浄液を含む、** : 組織中残留量を含む

②胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Fischer ラット（一群雌雄各 3 匹）に ^{14}C -メトミノストロビンを低用量又は高用量で単回経口投与し、投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞を用いて、排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

胆汁中への排泄速度は、低用量群では、雌が雄に比べて速く、雌が投与後 0~1 時間に最大量(35%TAR)を排泄したのに対し、雄では遅れて投与後 2~4 時間に最大量(23%TAR)を排泄した。高用量群では、雌雄で非常に似ており投与直後から 24 時間にわたって排泄された。(参照 2)

表 5 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	5 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌
尿*	14.3	17.6	14.3	27.2
糞	0.2	0.4	0.3	1.0
胆汁	78.8	74.6	74.4	61.1
排泄量合計**	94.0	93.3	89.7	90.6

* : ケージ洗浄液を含む、** : カーカス残留量を含む

2. 植物体内運命試験

水稻（品種：キヌヒカリ）の出穂 5 日前に、 ^{14}C -メトミノストロビンを、2,400 g ai/ha で田面水に処理し、処理 14 及び 60 日後（成熟期）に収穫した水稻の各部位、田面水及び土壌を試料として、植物体内運命試験が実施された。

各試料における残留放射能濃度は表 6 に示されている。

玄米中の主要成分は親化合物であり、玄米中の総残留放射能 (TRR) の 30% (0.17 mg/kg) 存在した。また、処理 60 日後の玄米をオートラジオグラム

により分析したところ、玄米中の残留放射能分布は、ぬかの部分で高く、白米の部分は極めて低かった。代謝物として、M (5.9%TRR、0.034 mg/kg)、J (2.2%TRR、0.012 mg/kg)、K (1.0%TRR、0.006 mg/kg)及び B (0.5%TRR、0.003 mg/kg)が検出された。もみ殻、葉及び茎の主要成分も親化合物であり、42.3% (5.4 mg/kg)、44.8%TRR (35.0 mg/kg) 及び 45.7%TRR (1.0 mg/kg) 存在した。また、玄米中と同じ代謝物が検出された。

メトミノストロビンの水稻中における主要代謝経路は、*N*-メチルアミドのメチル基の酸化による J の生成、さらにホルムアルデヒドが脱離して K を生成する経路、別に反応様式は明らかでないが、M を生成する経路があり、これらの経路を通じて最終的には植物構成成分に取り込まれるものと推定された。また、B への異性化は水稻体内での代謝反応によるものではなく、光によって生じた反応であると考えられた。(参照 2)

表 6 各試料における残留放射能分布

	処理後日数	
	14 日	60 日
	mg/kg (%TAR)	mg/kg (%TAR)
玄米	穂 : 2.8 (0.6)	0.6 (0.3)
もみ殻		12.8 (1.1)
葉	茎葉 : 5.4 (9.3)	78.6 (11.5)
茎		2.1 (1.4)
根	6.4 (1.5)	1.3 (0.8)
田面水	(0.8)	—
土壌	—	37.1 (0.7)

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的湛水土壌中運命試験

¹⁴C-メトミノストロビンを、非滅菌の鉍質軽埴土（三重）及び火山灰土・軽埴土（茨城）に 2,400 mg ai/ha で添加し、水深 1 cm の湛水条件下、25℃ の暗所条件で、三重土壌は 357 日間、茨城土壌は 364 日間インキュベートし、あるいは ¹⁴C-メトミノストロビンを、滅菌した鉍質軽埴土(三重)に 2,400 mg ai/ha で添加し、水深 1 cm の湛水条件下、25℃の暗所条件で 28 日間インキュベートして、好氣的湛水土壌中運命試験が実施された。

土壌中の残留放射能は、非滅菌土壌では、試験終了時には総処理放射能 (TAR) の 71.1~81.1%であり、¹⁴CO₂ が 13~17.6%TAR 発生した。一方、滅菌土壌では、試験終了時に 99.0%TAR であり、¹⁴CO₂ の発生は 0.1%TAR 未満であった。

土壌中の主要成分は、いずれの処理区でも親化合物であり、非滅菌土壌及

1 び滅菌土壌で、42.1～43.0 及び 86.6%TAR 存在した。

2 分解物として、非滅菌土壌では、M (2.8～3.3%TAR)、I (0.5～1.6%TAR)
3 及び L (0.2%TAR)が、滅菌土壌では L (1.5%TAR)、B (0.3%TAR)、M
4 (0.3%TAR)及び C (0.1%TAR) が検出された。

5 メトミノストロビンの好氣的湛水条件（非滅菌）における土壌中推定半減
6 期は、339～349 日と算出された。また、滅菌土壌ではメトミノストロビンの
7 分解が遅いことから、分解には土壌微生物が関与していると考えられた。(参
8 照 2)

9 10 (2) 嫌氣的湛水土壌中運命試験

11 ¹⁴C-メトミノストロビンを、鉍質軽埴土（三重）に 2,400 mg ai/ha で添加
12 し、水深 5 cm の湛水条件下、25℃の暗所条件で 364 日間インキュベートし
13 て、嫌氣的湛水土壌中運命試験が実施された。

14 土壌中の残留放射能は、試験終了時で 91.1%TAR であり、¹⁴CO₂ が
15 5.3%TAR 発生した。

16 土壌中の主要成分は親化合物であり、41.6%TAR 存在した。分解物として、
17 M (3.6%TAR)、I (1.4%TAR)、B (0.2%TAR)、L (0.2%TAR) 及び K (0.1%TAR)
18 が検出された。

19 メトミノストロビンの嫌氣的湛水条件における土壌中推定半減期は、346
20 日と算出された。(参照 2)

21 22 (3) 好氣的土壌中運命試験

23 ¹⁴C-メトミノストロビンを、鉍質軽埴土（三重）に 2,400 mg ai/ha で添加
24 し、25℃の暗所条件で 364 日間インキュベートして、好氣的土壌中運命試験
25 が実施された。

26 土壌中の残留放射能は、試験終了時で 56.4%TAR であり、¹⁴CO₂ が
27 30.3%TAR 発生した。

28 土壌中の主要成分は親化合物であり、7.7%TAR 存在した。分解物として、
29 I、K 及び M が 0.1%TAR 検出された。

30 メトミノストロビンの好氣的条件における土壌中推定半減期は、98 日と算
31 出された。

32
33 土壌においてメトミノストロビンは、フェニル基の酸化的水酸化と分解物
34 M を生成する系が主な分解経路であり、最終的には CO₂ や土壌結合性物質に
35 変換されるものと推定された。(参照 2)

36 37 (4) 土壌吸着試験

38 4 種類の土壌[軽埴土(北海道、茨城及び高知)、埴壤土(鹿児島)]を用いて

1 土壌吸脱着試験が実施された。

2 Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 1.0～3.9、有機炭素含率により補正した吸
3 着係数 K_{oc} は 62～86 であった。

4 また、吸着したメトミノストロビンの脱着割合は、32.4～41.9%であった。
5 (参照 2)

7 4. 水中運命試験

8 (1) 加水分解試験

9 pH 4 (フタル酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩
10 衝液) の各滅菌緩衝液に非標識のメトミノストロビンを 50 mg/L で添加し、
11 50℃の暗条件下で 5 日間インキュベートして、加水分解試験が実施された。

12 その結果、メトミノストロビンはいずれの緩衝液中においてもほとんど分
13 解せず、安定であった。(参照 2)

15 (2) 水中光分解試験①

16 メトミノストロビンを滅菌蒸留水及び自然水 (滋賀の河川水、pH 6.7、ろ
17 紙で自然ろ過) に 10 mg/L で添加し、25℃で 50 日間キセノンアーク灯 (光
18 強度: 250 W/m²、測定波長: >290 nm) を連続照射する水中光分解試験が実
19 施された。

20 メトミノストロビンの推定半減期は、滅菌蒸留水及び自然水で 46 及び 39
21 時間であった

22 いずれの試験水においても、親化合物は経時的に減少し、B は時間経過に
23 かかわらず親化合物の約 4～5%の生成がみられ、水中濃度は経時的に減少し
24 た。Q、S、T 及び V は経時的に増加し、R は生成後そのままの濃度を維持
25 した。(参照 2)

27 (3) 水中光分解試験②

28 3g の非標識体のメトミノストロビンを 20%のアセトンを含む水に溶かして 2.5L
29 とし、この液に高圧水銀灯 (400W) を 6 時間照射、又はメトミノストロビン
30 2 ppm 水溶液に、太陽光を 75 時間照射し、水中光分解試験が実施された。

31 高圧水銀灯照射により生成した分解物は、B、L、Q、R、S、U 及び V で
32 あった。太陽光による光分解物の残存率は表 7 に示されている。(参照 2)

表 7 太陽光による光分解物の残存率(%TAR)

照射後時間 (時間)	親化合物	B	Q	R	S	T	U	V	W	合計
0	100.0									
15	62.7	2.7	1.4	0.6	1.2	5.1	1.5	2.2	1.4	78.8
30	57.9	2.5	2.9	1.5	2.7	11.4	1.5	5.6	1.4	87.4
45	18.5	0.8	2.1	0.8	1.8	8.0	0.4	3.7	0.6	36.7
60	14.8	0.6	3.4	1.1	2.6	5.1	1.5	4.4	0.7	39.2
75	8.4	0.3	2.8	0.7	2.1	9.5	0	3.2	0.5	27.5

(3) 水中光分解試験③

¹⁴C-メトミノストロビンを滅菌自然水（アメリカ、オハイオ州の池水、pH 7.3）及び滅菌蒸留水（pH 6.2）に 5 mg/L で添加し、25℃で最長 9 日間キセノンランプ（光強度：35.53 W/m²、測定波長：300～400 nm）を連続照射する水中光分解試験が実施された。

滅菌自然水中では、メトミノストロビンは経時的に減少し、処理 9 日後には検出されなくなった。分解物として T 及び R が 15.4 及び 11.9%TAR 検出され、B、L、Q 及び V は 10%TAR 未満であった。極性成分、¹⁴CO₂ 及びその他の揮発物質が、最大 60.7、17.6 及び 0.4%TAR 認められた。

滅菌蒸留水中でも、メトミノストロビンは経時的に減少し、処理 9 日後には 38.7%TAR まで減少した。分解物として T が 11.9%TAR、R が 11.9%TAR 検出され、B、Q、R 及び V は 10%TAR 未満であった。極性成分、¹⁴CO₂ 及びその他の揮発性物質が、最大 21.9、14.4 及び 0.5%TAR 認められた。

メトミノストロビンの推定半減期は、滅菌自然水及び滅菌蒸留水において 1.29 及び 6.5 日であり、自然太陽光（北緯 35℃、春季）換算で、5.89 及び 29.7 日であった。（参照 2）

5. 土壌残留試験

火山灰土・壤土（茨城）及び沖積土・埴壌土（三重）を用いて、メトミノストロビン並びに分解物 B、K 及び M を分析対象化合物とした土壌残留試験（圃場及び容器内）が実施された。メトミノストロビンと分解物 B を合算した推定半減期は表 8 に示されている。K 及び M は、いずれも検出限界付近又は検出限界未満であった。（参照 2）

表 8 土壌残留試験成績

試験		濃度*	土壌	推定半減期 (日)
				メトミノストロビン + 分解物 B
容器内試験	水田 条件	2 mg/kg	火山灰土・壤土	60
			沖積土・埴壌土	175
圃場試験	水田 条件	1,800 g ai/ha	火山灰土・壤土	3
			沖積土・埴壌土	14

*：容器内試験では純品、圃場試験では 6%粒剤を使用

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

メトミノストロビン並びに代謝物 B、J、K 及び M 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。

玄米におけるメトミノストロビンの最高値は散布 38 日後の 0.18 mg/kg、B の最高値は散布 35～60 日後の <0.02 mg/kg、J、K 及び M の最高値は、それぞれ散布 58 日後の 0.009、0.007 及び 0.014 mg/kg であった。

稲わらにおけるメトミノストロビンの最高値は散布 45 日後の 2.7 mg/kg、B の最高値は散布 45 日後の 0.1 mg/kg、J、K 及び M の最高値は、それぞれ散布 58 日後の 0.08、0.05 及び 0.03mg/kg であった。(参照 2)

(2) 魚介類における最大推定残留値

メトミノストロビンの公共用水域における水産動植物被害予測濃度（水産 PEC）及び生物濃縮係数（BCF）を基に、魚介類の最大推定残留値が算出された。メトミノストロビンの水産 PEC は 2.0 µg/L、BCF は 22（計算値）、魚介類における最大推定残留値は 0.22 mg/kg であった。(参照 3)

(3) 乳汁移行試験

ホルスタイン種泌乳牛（一群各 2 頭）を用いて、メトミノストロビン（8、16、32 及び 80 mg/頭/日）を 7 日間連続カプセル経口投与し、メトミノストロビン及び代謝物 B を分析対象とした乳汁移行試験が実施された。

投与開始 1 日後から最終投与 3 日後まで、乳汁中のメトミノストロビン及び代謝物 B は、いずれも定量限界未満（<0.01 µg/g）であった。(参照 2)

7. 一般薬理試験

マウス、ラット、ウサギ及びモルモットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 9 に示されている。(参照 2)

1

表 9 一般薬理試験概要

試験項目 (試験動物)		動物種	動物数 ／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	一般症状 (Irwin 法)	ICR マウス	雌雄 3	0、78.1、313、 1,250、5,000 (経口)	78.1	313	1,250 mg/kg 体重以上で、全例死亡。軽度の中枢興奮や非特異的な抑制。 313 mg/kg 体重の雄で運動性の低下。
	一般症状	日本白色種ウサギ	雄 3	0、78.1、313、 1,250、5,000 (経口)	78.1	313	5,000 mg/kg 体重で全例、1,250 及び 313 mg/kg 体重で、2 及び 1 例死亡。 313 mg/kg 体重以上で行動、体性神経、自立神経系非特異的な抑制。
	睡眠延長作用	ICR マウス	雄 10	0、1.22、 4.88、19.5、 78.1、313、 1,250 (経口)	4.88	19.5	1,250 及び 313 mg/kg 体重で、7 及び 4 例死亡。 19.5mg/kg 体重以上で、睡眠時間延長。
	脳波	日本白色種ウサギ	雄 3	0、78.1、313、 1,250 (経口)	78.1	313	1,250 mg/kg 体重で 2 例死亡。 313 mg/kg 体重以上で徐波が認められた。
	体温	日本白色種ウサギ	雄 3	0、78.1、313、 1,250 (経口)	313	1,250	1,250 mg/kg 体重で体温低下、2 例死亡。
呼吸循環器系	呼吸 血圧 心電図 心拍数	日本白色種ウサギ	雄 3	0、78.1、313、 1,250、5,000 (経口)	313	1,250	5,000 mg/kg 体重で 2 例死亡。 1,250mg/kg 体重以上で呼吸数、血圧及び心拍数への影響あり。
自律神経系	摘出輸精管	Hartley モルモット	雄 4	0、10 ⁻⁸ 、10 ⁻⁷ 、 10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ (g/mL) (<i>in vitro</i>)	10 ⁻⁶ (g/mL)	10 ⁻⁵ (g/mL)	10 ⁻⁵ g/mL で、カリウム収縮を抑制
消化器系	小腸炭末輸送能	ICR マウス	雄 10	0、19.5、 78.1、313、 1,250 (経口)	19.5	78.1	313 mg/kg 体重以上で死亡例 78.1 mg/kg 以上で抑制

試験項目 (試験動物)		動物種	動物数 ／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
	摘出回腸	Hartley モルモット	雄 4	0、10 ⁻⁸ 、10 ⁻⁷ 、 10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ (g/mL) (<i>in vitro</i>)	10 ⁻⁶ (g/mL)	10 ⁻⁵ (g/mL)	10 ⁻⁵ g/mL でカリウム収縮を抑制
骨格筋	横隔膜神経筋	SD ラット	雄 4	0、10 ⁻⁸ 、10 ⁻⁷ 、 10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ (g/mL) (<i>in vitro</i>)	10 ⁻⁵ (g/mL)	—	影響なし
血液系	溶血・凝固	日本白色 種ウサギ	雄 3	0、313、 1,250、5,000 (経口)	5,000	—	影響なし

注) —：最小作用量は設定できなかった。

経口投与では、溶媒としてアラビアゴムを用いた。

8. 急性毒性試験

メトミノストロビン原体、代謝物及び原体混在物を用いた急性毒性試験が実施された。原体の結果は表 10、代謝物及び原体混在物の結果は表 11 に示されている。(参照 2)

表 10 急性毒性試験結果概要（原体）

被験物質	投与経路	動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
原体	経口	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	776	708	雌雄で自発運動の低下、筋緊張の低下、昏睡、呼吸緩徐又は努力呼吸、痙攣、雄で円背位が認められた。 390 mg/kg 体重以上で死亡例あり。
	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	1,780	1,410	雌雄で自発運動の低下、筋緊張の低下、昏睡、呼吸緩徐又は努力呼吸、雄で眼瞼下垂、雌で痙攣が認められた。 1,318 mg/kg 体重以上の雄及び 780 mg/kg 体重以上の雌で死亡例有り。
	経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし。
	吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		雌雄全例で全身の軽度被毛汚染（暴露後 1 日）。 死亡例なし。
			>1,800	>1,800	

注) 経口投与では、溶媒としてアラビアゴムを用いた。

表 11 急性毒性試験結果概要（代謝物及び原体混在物）

被験物質	投与経路	動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
代謝物 B	経口	ICR マウス 雌雄各 6 匹	>5,000	>5,000	雌雄で自発運動の低下、歩行異常、回転、うずくまり、横臥位及び立毛。
代謝物 M	経口	ICR マウス 雌雄各 6 匹	3,920	3,920	雌雄で自発運動の低下、運動失調、歩行異常、歩行不能、脱力、呼吸不整、回転、立毛、音等の刺激に対する反応消失、腹臥位、横臥位、背臥位等。 960 mg/kg 体重以上の雌雄で死亡例有り。
原体混在物 I	経口	ICR マウス 雌雄各 6 匹	>5,000	>5,000	雌雄で自発運動の低下、腹臥位及び歩行異常。
原体混在物 II	経口	ICR マウス 雌雄各 6 匹	2,870	3,500	雌雄で自発運動の低下、歩行不能、呼吸粗、呼吸困難、腹臥位、横臥位、うずくまり、立毛、歩行異常、後肢麻痺、回転、脱力、チアノーゼ、呼吸数減少及び摂餌量の減少。 1,820 mg/kg 体重以上の雄及び 2,550 mg/kg 体重以上の雌で死亡例有り。
原体混在物 III	経口	ICR マウス 雌雄各 6 匹	1,070	1,030	雌雄で自発運動の低下、運動失調、歩行異常、歩行不能、脱力、体温低下、呼吸数減少、不規則呼吸、呼吸粗大、呼吸音、チアノーゼ、後肢麻痺、立毛、うずくまり、腹臥位、横臥位等。 2,740 mg/kg 体重以上の雌雄で死亡例有り。

注) 溶媒としてアラビアゴムを用いた。

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

眼・皮膚に対する刺激性については、原体で実施されていない。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施され、皮膚感作性は陰性であった。(参照 2)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

Fischer ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、50、2,500、

5,000 及び 10,000 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

10,000 ppm 投与群には 4 週間の回復期間が設けられた。

各投与群で認められた毒性所見は表 12 に示されている。

AST、ALT 及び ALP 活性の低下が認められたが、*in vitro* における血漿中 AST、ALT 及び ALP 活性に及ぼす影響試験[15. (4)]の結果、毒性学的意義は低いものと考えられた。

5,000 ppm 以上投与群の雄では盲腸の拡張がみられたが、病理組織学的検査では異常は認められなかった。この変化は本検体が殺菌作用を有することから腸内細菌叢の変動に関連する変化と考えられ、休薬により消失した。

本試験において、2,500 ppm 以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 50 ppm (雄: 3.3 mg/kg 体重/日、雌: 3.6 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

(甲状腺ろ胞細胞肥大の作用機序に関しては[15. (6)]を参照)

表 12 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
10,000 ppm	・ 摂餌効率低下 ・ PLT 増加 ・ BUN 増加 ・ 尿蛋白増加、尿比重及びアスコルビン酸濃度上昇 ・ 腎の赤血球円柱、硝子円柱及び近位尿細管上皮/シュモール陽性顆粒増加 ・ 甲状腺ろ胞細胞肥大	・ 体重増加抑制 ・ BUN 増加 ・ 肝腫大 ・ 近位尿細管上皮/シュモール陽性顆粒増加 ・ 甲状腺ろ胞細胞肥大
5,000 ppm 以上	・ RBC、Hb 及び MCHC 減少 ・ PL 増加、γ-Glob 比率及びα1-Glob 比率減少 ・ 腎絶対及び比重量増加、副腎絶対及び比重量増加 ・ 肝の腫大、暗調化 ・ 肝の褐色色素沈着、シュモール陽性顆粒増加	・ 摂餌量低下及び摂餌効率低下傾向 ・ GGT 及び T.Chol 増加、γ-Glob 比率減少、 ・ アスコルビン酸濃度上昇 ・ 肝の暗調化 ・ 肝の褐色色素沈着、シュモール陽性顆粒増加
2,500 ppm 以上	・ APTT 延長、Fib 増加 ・ カルシウム、GGT、T.Chol、TP 及び Alb 増加、α2-Glob 比率上昇 ・ 肝絶対及び比重量²増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大	・ RBC、Hb 及び MCHC 増加 ・ APTT 延長、Fib 増加 ・ カルシウム、PL、TP 及び Alb 増加、α2-Glob 比率上昇 ・ 肝絶対及び比重量増加、腎絶対重量増加傾向及び比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大
50 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

² 体重比重量を比重量という (以下同じ)。

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 12 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、300、3,000 及び 10,000 ppm) 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 13 に示されている。

本試験において、3,000 ppm 以上投与群の雄で肝腫大、同群の雌で門脈周囲性肝細胞肥大が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 ppm (雄 : 34.08 mg/kg 体重/日、雌 : 38.38 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

(抄録 : 100~105 頁、米国 : 10 頁)

表 13 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
10,000 ppm	・ 体重増加抑制傾向、摂餌効率低下傾向 ・ Hb 及び RBC 減少、PLT 増加 ・ ALT 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 門脈周囲性肝細胞肥大	・ Hb 及び RBC 減少、PLT 増加 ・ TP、Glob、T.Chol 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 肝腫大
3,000 ppm 以上	・ 肝腫大	・ 門脈周囲性肝細胞肥大
300 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(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、3、120 及び 480 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 14 に示されている。

雌において、480 mg/kg 体重/日投与群で Hb 及び RBC の減少、120 mg/kg 体重/日で Ht の減少が認められたが、これらの数値は投与開始前(-1 週)の値と比較して増加しており、対照群での値が高かったことが原因と考えられた。

本試験において、120 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 3 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2)

表 14 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
480 mg/kg 体重/日	・嘔吐 ・体重増加抑制 ・Alb 及び A/G 比減少 ・カルシウム減少 ・GGT 増加	・下痢、嘔吐 ・A/G 比減少 ・カルシウム減少
120 mg/kg 体重/日以上	・下痢 ・ALP 増加 ・TG 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大	・体重増加抑制 ・ALP 増加 ・Alb 及び TP 減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大
3 mg/kg 体重/日	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、2、30 及び 300 mg/kg 体重/日）投与による 52 週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 15 に示されている。

本試験において、30 ppm 以上投与群の雌雄で ALP 増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2）

表 15 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
300 mg/kg 体重/日	・下痢 ・ALT、OCT、GGT 及び AST 増加 ・Alb 及び TP 減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・肝腫大 ・胆管過形成	・下痢 ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・ALT、OCT 及び GGT 増加 ・Alb 及び TP 減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・肝腫大 ・小葉中心性～中間帯性肝細胞/すり硝子様細胞質 ・肝の散在性風船様空胞細胞 ・胆管過形成
30 mg/kg 体重/日以上	・ALP 増加 ・小葉中心性～中間帯性肝細胞/すり硝子様細胞質	・ALP 増加
2 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）

Fischer ラット（一群雌雄：主群各 50 匹、中間と殺群各 33 匹；27、53 及び 79 週時に 10、11 及び 12 匹をと殺）を用いた混餌（原体：0、35、350 及び 3,500 ppm）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 16、発生頻度が増加した腫瘍性病変は表 17 に示されている。

AST、ALT 及び ALP 活性の低下が認められたが、*in vitro* における血漿中 AST、ALT 及び ALP 活性に及ぼす影響試験[14. (4)]の結果、毒性学的意義は低いものと考えられた。

3,500 ppm 投与群の雄において肝細胞腺腫及び顆粒性大リンパ球 (LGL) 白血病の増加 (34%) が認められた。他の白血病は認められていないこと、用量相関性及び発生の早期化は認められなかったこと、参考としたラットを用いた LGL 白血病プロモーション作用に関する試験[14.(3)]で再現性が認められなかったことから、自然発生の変動範囲内であり、検体投与の影響ではないと考えられた。

本試験において、350 ppm 以上投与群の雌で肝変異細胞巢の増加、雌で糸球体硬化等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 35 ppm (雄: 1.6 mg/kg 体重/日、雌: 1.9 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

(肝細胞腺腫の発生機序に関しては[15.(1)及び(2)]を参照)

表 16 1 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)

投与群	雄	雌
3,500 ppm	・ 低体重 ・ RBC、Hb 及び Ht 減少 ・ PLT 及び Fib 増加 ・ GGT 増加 ・ T.Chol 及び PL 増加 ・ 尿蛋白の強陽性例増加 ・ 肝、腎、肺及び脾の絶対及び比重量増加 ・ 肝の暗調化及び白色斑点 ・ 腎の表面顆粒状 ・ 脾肥大 ・ 小葉中心性肝細胞肥大、肝の海綿状変性 ・ 尿細管上皮限局性過形成、尿細管拡張、糸球体硬化	・ 体重増加抑制 ・ Hb、MCV、MCH 及び MCHC 減少 ・ PLT 及び Fib 増加 ・ GGT 増加 ・ T.Chol 及び PL 増加 ・ 尿蛋白の強陽性例増加 ・ 肝及び腎の絶対及び比重量増加 ・ 肝の暗調化 ・ 腎の暗調化及び表面顆粒状 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 腎の硝子円柱
350 ppm 以上	・ 肝の変異細胞巢増加	・ 糸球体硬化、尿細管上皮内硝子滴、間質性細胞浸潤及び尿細管好塩基性化
35 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

表 17 ラットの腫瘍性病変発生頻度

投与群 (ppm)		雄				雌			
		0	35	350	3,500	0	35	350	3,500
検査動物数 (匹)		50	50	50	50	50	50	50	50
肝	肝細胞腺腫 (B)	3	3	5	17**	2	0	3	7
	肝細胞がん (M)	0	1	1	1	0	0	0	0
	組織球性肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
リンパ・造血組織	LGL 白血病 (M)	6	6	6	17*	10	7	11	7
	悪性リンパ腫 (M)	1	1	1	3	3	1	1	4
	組織球性肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	骨髄性白血病 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0

* : P<0.05、** : P<0.01 (Fisher's exact probability test)

B : 良性腫瘍、M : 悪性腫瘍

(3) 78 週間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 52 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、30、300 及び 3,000 ppm) 投与による 78 週間発がん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 18 に示されている。

検体投与による腫瘍性病変の発生増加は認められなかった。

本試験において、300 ppm 以上投与群の雌雄で門脈周囲性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 30 ppm (雄 : 2.8 mg/kg 体重/日、雌 : 2.7 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 2)

表 18 78 週間発がん性試験 (マウス) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,000 ppm	・ 肝絶対重量増加、比重量増加傾向	・ 肝絶対及び比重量増加
300 ppm 以上	・ 門脈周囲性肝細胞肥大、単細胞壊死	・ 門脈周囲性肝細胞肥大
30 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

12. 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、ただし F₁ : 一群雌雄各 25 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、30、300 及び 3,000 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。なお、P 雌の F₁ 児動物の離乳時剖検で、3,000 ppm 投与群に性周期の乱れが示唆されたため、2 産児目に対する影響を確認する目的で、F_{2a} を分娩した F₁ 母動物から群あたり 12 匹を用い、追加して F_{2b} を作出した。

各投与群で認められた毒性所見は表 19 に示されている。

性周期に関しては、P 世代、F₁ 世代の親動物において、交配前 2 週間ではいずれの用量も対照群と差は認められなかったが、F_{2a} 離乳時期での F₁ 親動物の性周期再開が 3,000 ppm で遅延した。しかし交尾、受胎、出産、児の生後発達などの繁殖能の指標には差は認められなかった。

その他の毒性指標に関しては、親動物においては、300 ppm 以上投与群の雄において腎の硝子円柱等、3,000 ppm 投与群の雌において小葉中心性肝細胞肥大等、児動物においては、3,000 ppm 投与群で小葉中心性肝細胞肥大等が認められた。したがって、無毒性量は親動物の雄で 30 ppm (P 雄: 2.2 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 2.5 mg/kg 体重/日)、雌で 300 ppm (P 雌: 24.7 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 27.7 mg/kg 体重/日)、児動物は雌雄とも 300 ppm (P 雄: 22.6 mg/kg 体重/日、P 雌: 24.7 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 25.2 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 27.7 mg/kg 体重/日) 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 2)

表 19 2 世代繁殖試験(ラット)で認められた毒性所見

	投与群	親：P、児：F ₁		親：F ₁ 、児：F _{2a} 、F _{2b}	
		雄	雌	雄	雌
親動物	3,000 ppm	・肝及び腎比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・腎の赤血球円柱	・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・肝及び腎の絶対及び比重量増加 ・脾絶対及び比重量減少 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・肝の褐色色素沈着 ・卵巣萎縮 ・黄体数及び二次卵胞数減少 ・子宮径小型化 ・膣の円柱上皮細胞多層化	・肝及び腎比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大	・摂餌量減少 ・肝及び腎の絶対及び比重量増加 ・脾絶対及び比重量減少 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・肝の褐色色素沈着 ・性周期の乱れ、発情回帰の遅れ（F _{2a} 離乳時期）
	300 ppm 以上	・腎の硝子円柱 ・尿細管好塩基性滴状物	300 ppm 以下毒性所見なし	300 ppm 以下毒性所見なし	300 ppm 以下毒性所見なし
	30 ppm	毒性所見なし			
児動物	3,000 ppm	・体重増加抑制 ・小葉中心性肝細胞肥大（雌のみ）		・体重増加抑制 ・肝比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大	
	300 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

1 (2) 発生毒性試験 (ラット)

2 SD ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体 : 0、25、75
3 及び 225 mg/kg 体重/日、溶媒 : MC 水溶液) 投与する発生毒性試験が実施さ
4 れた。

5 母動物では、225 mg/kg 体重/日投与群で、死亡、流産、体重増加抑制、摂
6 餌量低下、75 mg/kg 体重/日以上投与群で流産、肝補正重量³及び比重量増加
7 が認められた。

8 胎児では、一般毒性、奇形、内臓及び骨格異常あるいは骨格変異の発生率
9 に検体投与の影響は認められなかった。

10 本試験における、無毒性量は母動物で 25 mg/kg 体重/日、胎児では、本試
11 験の最高用量 225 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められな
12 かった。(参照 2)

13
14 (3) 発生毒性試験 (ウサギ)

15 NZW ウサギ (一群雌 16 匹) の妊娠 6~18 日に強制経口 (原体 : 0、30、
16 150 及び 750 mg/kg 体重/日、溶媒 : MC 水溶液) 投与する発生毒性試験が実
17 施された。

18 母動物では、750 mg/kg 体重/日投与群で体重及び摂餌量減少、150 mg/kg
19 体重/日投与群でわずかな体重減少が認められた。

20 胎児では、750 mg/kg 体重/日投与群で過剰肋骨を有する胎児の発生率が増
21 加した。

22 骨格異常を有する胎児の発生率が対照群(8.6%)に比べ、全投与群(15.8~
23 17.3%)で高かったが、用量との関連性はなく、背景データの範囲(6.8~20.9%)
24 内であり、統計学的にも有意差はなかったことから、検体投与による影響では
25 ないと考えられた。750 mg/kg 体重/日投与群で過剰肋骨を有する胎児の発生
26 率が増加したが、外表異常、骨格異常及び内臓異常の発現増加はないことか
27 ら、過剰肋骨は催奇形作用を示唆する所見ではないと考えられた。

28 本試験において、無毒性量は母動物で 30 mg/kg 体重/日、胎児で 150 mg/kg
29 体重/日であると考えられた。(参照 2)

30
31 1 3. 遺伝毒性試験

32 メトミノストロビン (原体) の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然
33 変異試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞(CHL)を用いた染色体異常試
34 験、マウスを用いた小核試験が実施された。

35 試験結果は表 20 に示されている。結果はすべて陰性であり、メトミノス
36 トロビンに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 2)

³ 最終体重の共分散値から補正した値。

1 表 20 遺伝毒性試験概要 (原体)

	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H-17、M-45 株)	200～10,000 µg/ディスク (+/-S9)	陰性
	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>)	313～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞 (CHL)	直接法 24 時間処理： 10～160 µg/mL (-S9) 48 時間処理： 1.5～24µg/mL (-S9) 代謝活性化法 6 時間処理： 15～240 µg/mL (+/-S9)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (骨髓細胞) (一群雌雄各 5 匹)	125、250、500、1,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性

2 注) +/-S9 : 代謝活性化系非存在下及び存在下

3
4 代謝物 B 並びに原体混在物 I、II 及び III の細菌を用いた復帰突然変異試験が実
5 施され、試験結果は表 21 に示されており、すべて陰性であった。

7 表 21 遺伝毒性試験概要 (代謝物及び原体混在物)

	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
代謝物 B	復帰突然変異 試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i>)	78～2,500 µg/プレート (+/-S9) 100～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
混在物 I	復帰突然変異 試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i>)	39～1,250 µg/プレート (+/-S9) 100～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
混在物 II	復帰突然変異 試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i>)	156～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
混在物 III	復帰突然変異 試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i>)	156～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性

8 注) +/-S9 : 代謝活性化系非存在下及び存在下

14. その他の試験

(1) ラットを用いた肝発がんプロモーション作用に関する試験

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 [11.(2)] の 3,500 ppm 投与群の雄において肝細胞腺腫の増加が認められたことから、Fischer ラット（一群雄 20 匹）を用いて肝発がん中期検索試験が実施された。試験設計は表 22 に示されている。

表 22 ラットを用いた肝発がん中期検索試験の試験設計

群	①	②	③	④	⑤(対照)	⑥	⑦	⑧(対照)
DEN 処置 ¹⁾	有	有	有	有	有	無 ²⁾	無 ²⁾	無 ²⁾
被験物質	メトミノストロビン			PB	—	メトミノストロビン	PB	—
投与量 ³⁾ (ppm)	5,000	500	50	500	0	5,000	500	0

1) 200 mg/kg/5 mL で単回腹腔内投与

2) 生理食塩水を 5 mL/kg で単回腹腔内投与

3) DEN 処置後から 2 週間は基礎試料、3～8 週間に検体を混餌投与

メトミノストロビン投与群で認められた毒性所見は表 23 に示されている。

本試験において、メトミノストロビンは、ラットに対して肝発がんプロモーション作用を示すことが明らかとなった。しかし、陽性対照フェノバルビタールナトリウム（PB）の 500 ppm 投与群で認められた胎盤型グルタチオン-S-トランスフェラーゼ（GST-P）陽性細胞巢の発生程度と、メトミノストロビン 5,000 ppm 投与群で認められた発生程度はほぼ同等であり、その用量差から PB と比較して、メトミノストロビンの肝発がんプロモーション作用の程度は弱いものであると考えられる。（参照 2）

表 23 メトミノストロビン投与群で認められた毒性所見

群	①	②	③	⑥
DEN 処置	有	有	有	無
メトミノストロビン 投与量(ppm)	5,000	500	50	5,000
認められた 毒性所見	・ 体重増加抑制 ・ 肝絶対及び比重 量増加 ・ GST-P 陽性細胞 巢の個数及び面 積高値	・ GST-P 陽性細胞 巢の個数及び面 積高値	毒性所見なし	・ 肝絶対及び比重 量増加

(2) ラット肝薬物代謝酵素誘導作用に関する試験

Fischer ラット（一群雄 5 匹）に 14 日間混餌（原体：0、10、35、350 及び 3,500 ppm）投与し、肝薬物代謝酵素誘導作用について検討された。

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。
 メトミノストロビン投与により、P450 (CYP) 含量および薬物代謝酵素活性の増加が認められ、肝薬物代謝酵素の酵素誘導作用を有することが示された。(参照 2)

表 24 14 日間混餌投与による薬物代謝酵素誘導試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄
3,500 ppm	・肝絶対及び比重量増加 ・P450 3A1/2 含有量増加 ・テストステロン 6β-ヒドロキシラーゼ増加 ・肝細胞の滑面小胞体の増生
350 ppm 以上	・P-450 2B1/2 含有量増加 ・MCOD、EROD、PCOD 増加
35 ppm 以下	毒性所見なし

(3) ラットを用いた LGL 白血病プロモーション作用に関する試験<参考>

Fischer ラット (ENU 処置群：一群雄 25 匹、ENU 無処置群：一群雄 10 匹) を用いて LGL 白血病プロモーション作用が検討された。試験設計は表 25 に示されている。なお、ENU をイニシエーターとして F344 ラットに投与するとリンパ芽球白血病、LGL 白血病、悪性リンパ腫等の造血系腫瘍を誘発することが知られている⁴。

表 25 ラットを用いた LGL 白血病プロモーション作用検討試験の試験設計

群	①	②	③	④	⑤	⑥
ENU 処置 ¹⁾	有	有	有	有	無 ²⁾	無
メトミノストロビン投与量 ²⁾ (ppm)	0	35	350	3,500	0	3,500

1) 400 ppm で飲水投与 (試験開始から 2 週間)

2) ENU 処置後から 1 週間は基礎試料、6～27 週間に検体を混餌投与

メトミノストロビン投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。
 ENU 処置群では、第 13 週より各群で死亡が相次いで認められた。死亡原因の大半は ENU 投与に起因した小腸腫瘍によるものと考えられた。
 造血器系の病変である悪性リンパ腫・白血病の発生数は、ENU 処置の①、②、③及び④群でそれぞれ 3、4、3 及び 7 例であり、各群間に有意差はなく、メトミノストロビン投与の影響は認められなかった。また、LGL 白血病の発生は、いずれの群でも全く観察されなかった。

⁴ Maekawa et al, (1984) Carcinogenicity of low doses of N-ethyl-N-nitrosourea in F344 rats: A dose-response study. Gann, 75, 177-125

ENU によるイニシエーションを行っても、LGL 白血病の発生が認められなかったことから、本剤が LGL 白血病に対してプロモーション作用を有しているという証拠は得られなかったので、本試験は参考とした。(参照 2)

表 26 メトミノストロビン投与群で認められた毒性所見

群	②	③	④	⑥
ENU 処置	有	有	有	無
メトミノストロビン 投与量(ppm)	35	350	3,500	3,500
認められた 毒性所見	毒性所見なし	毒性所見なし	・桿状核好中球増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・胸腺リンパ節腫大、口腔内の結節、脾腫大及び精囊小型化の増加	・肝絶対及び比重量増加

(4) 血漿中 AST、ALT 及び ALP 活性に及ぼす影響 (*in vitro*)

90 日間亜急性毒性試験 (ラット) [11. (1)] の 2,500 ppm 以上投与群及び慢性毒性/発がん性併合毒性試験 (ラット) [12. (2)] の 3,500 ppm 投与群で AST、ALT 及び ALP の有意な低値が認められたが、イヌでは影響が認められなかった。このことから、メトミノストロビン並びに代謝物 C、D、G、J 及び N をラット又はイヌ血漿に添加し、血漿 AST、ALT、ALP 及び乳酸脱水素酵素 (LDH) の活性並びに TP 及び Alb に及ぼす直接的な影響が検討された。

本試験において、メトミノストロビン及び並びに代謝物 C、D、G、J 及び N が、血漿中酵素に対して直接的な活性阻害作用を示す可能性は極めて低いと考えられた。(参照 2)

(5) 性ホルモン受容体結合試験 (*in vitro*)

ラットを用いた繁殖試験[12.(1)] において雌性生殖器および性周期への影響が認められたことから、SD ラットの摘出子宮又は前立腺を用いて、エストロゲン受容体 (ER) 又はアンドロゲン受容体 (AR) に対する結合親和性が検討された。

本試験において、メトミノストロビンは ER 又は AR に対し結合親和性を示さなかった (参照 2)

(6) 甲状腺ホルモン及び UGT 活性に及ぼす影響

90 日間亜急性毒性試験 (ラット) [11.(1)]において甲状腺ろ胞肥大が認め

られたことから、その作用機序を確認するため、Fischer ラット（一群雌雄各 10 匹）に 4 週間混餌（原体：0、10、35、350、3,500 及び 10,000 ppm）投与し、甲状腺ホルモン濃度及び UGT 活性に及ぼす影響が検討された。

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

本試験において、3,500 ppm 以上投与群で認められた甲状腺絶対及び比重量増加、肝絶対及び比重量増加、甲状腺ホルモン、UGT 活性増加等は、陽性対照である PB 投与群とほぼ同様の傾向であることから、UGT の誘導により血清甲状腺ホルモン濃度の減少及び代償性の TSH 分泌亢進をもたらし、結果として甲状腺のろ胞上皮細胞の肥大や重量の増加が発現したものと考えられた。（参照 2）

表 27 甲状腺ホルモン及び UGT 活性に及ぼす影響の検討試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	・ 甲状腺絶対及び比重量増加 ・ 甲状腺ろ胞上皮細胞軽度肥大	・ T₃ 低値、TSH 高値
3,500 ppm 以上	・ T₄ 低値 ・ T₄-UGT 活性増加	・ 体重増加抑制 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ T₄ 低値 ・ T₄-UGT 活性増加
350 ppm 以上	・ 肝絶対及び比重量増加	350 ppm 以下毒性所見なし
35 ppm	毒性所見なし	

（７）免疫毒性試験

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 [11.(2)] において脾臓への影響が認められたことから、Fischer ラット（特異抗体産生能試験：一群雌雄各 6 匹、リンパ球サブセット試験：一群雌雄各 5 匹）に 4 週間混餌（原体：0、10、35、350、3,500 及び 10,000 ppm）投与し、特異抗体産生能及び脾臓リンパ球サブセットに及ぼす影響を検討された。

本試験において、メトミノストロビンは、脾臓白血球数並びに脾臓リンパ球中の CD3⁺、CD45RA⁺、CD4⁺ 及び CD8⁺T 細胞比率及び数に影響を及ぼさなかった。また、投与に関連した特異抗体産生の亢進は認められなかった。したがって、メトミノストロビンの免疫毒性は陰性であると考えられた。（参照 2）

（８）解毒試験（ウサギ）

日本白色種ウサギ（合計 31 匹）にメトミノストロビンを単回強制経口（原体：100、300、1,000、1,500、2,000 及び 3,000 mg/kg 体重、解毒試験は

3,000 mg/kg 体重のみ) 投与し、脳波、心電図、心拍数、呼吸数及び体温への影響が検討された。

メトミノストロビン単回投与時の最大無影響量は 100 mg/kg 体重であった。300 mg/kg 体重与群では、脳波の徐波化、呼吸数の一過性の増加が、1,000 mg/kg 与群では、脳波の徐波化が顕著となり、食欲の消失及び呼吸数の減少が、1,500～2,000 mg/kg 体重投与群では、脳波の徐波化、心室性の期外収縮と頻脈、呼吸数の減少と不規則化、体温低下及び死亡例が、3,000 mg/kg 体重投与群では、脳波、呼吸等の影響が顕著となり、呼吸抑制が著しくなると昏睡波が出現し、呼吸停止、脳波の平坦化及び心停止の致死経過を示し、4/5 例が死亡した。

また、メトミノストロビン 3,000 mg/kg 体重を単回強制経口投与し、解毒剤の検討が実施された。

解毒性処置群の試験設計及び結果は表 28 に示されている。

解毒剤無処置群では、投与 17 分後から 12 時間後に死亡が認められた。

メトミノストロビンにより、呼吸抑制が著しく、呼吸停止と脳波の平坦化がみられた例に人工呼吸と呼吸促進剤の注射を行うことにより、改善効果が認められた。したがって、中毒症状（呼吸抑制）に対しては、活性炭、D-ソルビトール液、呼吸促進剤(塩酸ロベリン)の投与及び人工呼吸の組み合わせにより解毒及び治療効果があると考えられた。(参照 2)

表 28 解毒剤処置群の試験設計及び結果

メミノストロ ビン 投与量	動物 番号	処 置						死 亡	死 亡 時 間
		チオ硫酸ナト リウム (mg) ¹⁾	活性炭 (g) ²⁾	D-ソルビ トール液 (mL)	塩酸ロベリン注射液				
					皮下注 (mg)	静注 (mg)	点滴静注 (mg/3.5 時 間)		
3,000 mg/kg 体重	6	500						+	27 分
	7		5	20				+	126 分
	8		5	40	10			—	—
	9		5	40	10+10			+	150 分
	10		10	40	10			—	—
	11		10	40	10+10+10	3#+1.5		+	7.5～12 時間
	12		5	40	10		6	+	7.5～12 時間
	13		2	40	10		3	+	7.5～12 時間
	14		1	20			3	—	—
	15		2	20			3	+	126 分

1) : 静脈内投与、2) : D-ソルビトールに懸濁して経口投与

: 人工呼吸、+ : 死亡あり、— : 死亡なし

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「メトミノストロビン」の食品健康影響評価を実施した。

ラットを用いた動物体内運命試験において、メトミノストロビンは、約 95% が体内に吸収された後、種々の臓器に広く分布した。反復投与群でわずかに蓄積（残留）傾向が認められたものの、放射能濃度は経時的に減少した。ラット体内では、水酸化やグルクロン酸抱合体へと代謝され、投与後 48 時間までにほとんどが排泄された。

水稻を用いた植物体内運命試験が実施された結果、残留放射能の可食部への移行はわずかで、6%TRR を超える代謝物は認められなかった。主要代謝過程は側鎖の水酸化と N-脱メチル化反応と考えられた。

水稻を用い、メトミノストロビン並びに代謝物 B、J、K 及び M を分析対象化合物とした作物残留試験が実施され、玄米におけるメトミノストロビンの最高値は散布 38 日後の 0.18 mg/kg、B、J、K 及び M の最高値は、散布 35-60 日後で 0.02mg/kg 以下であった。また、魚介類における最大推定残留値は 0.22 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、メトミノストロビン投与による影響は主に肝臓（小葉中心性肝細胞肥大等）、腎臓（慢性腎症等）及び血液（貧血）に認められた。神経毒性、繁殖能に対する影響、及び遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、ラットで肝細胞腺腫及び LGL 白血病の増加が認められた。肝細胞腺腫については、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、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。LGL 白血病については、他の白血病は認められていないこと、用量相関性及び発生の早期化は認められなかったこと、参考としたラットを用いた LGL 白血病プロモーション作用に関する試験で再現性が認められなかったことから、自然発生の変動範囲内であり、検体投与の影響ではないと考えられた。

発生毒性試験において、ウサギでは骨格変異の増加が認められたが、骨格異常、外表異常及び内臓異常の発現増加は認められなかった。ラットでは胎児に影響は認められなかった。これらのことから、メトミノストロビンに催奇形性はないと考えられた。

各種試験結果から、食品中の暴露評価対象物質をメトミノストロビン（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量は表 29 に示されている。

1

表 29 各試験における無毒性量

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾	
			農薬抄録	食品安全委員会 農薬専門調査会
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	0、50、2,500、5,000、 10,000 ppm ----- 雄：0、3.3、166.9、334.6、 686.5 雌：0、3.6、178.1、342.9、 681.0	雄：3.3 雌：3.6 雌雄：小葉中心性肝細胞肥大等	雄：3.3 雌：3.6 雌雄：小葉中心性肝細胞肥大等
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、35、350、3,500 ppm ----- 雄：0、1.6、16.3、167.1 雌：0、1.9、19.7、212.3	雄：1.6 雌：1.9 雌：変異肝細胞巣 雄：糸球体硬化等 (3,500 ppm 投与群の雄で肝細胞腺腫及び LGL 白血病増加)	雄：1.6 雌：1.9 雌：変異肝細胞巣 雄：糸球体硬化等 (3,500 ppm 投与群の雄で肝細胞腺腫及び LGL 白血病増加)
	2 世代 繁殖試験	0、30、300、3,000 ppm ----- 雄：(P)0、2.2、22.6、225.2 (F ₁)0、2.5、25.2、272.7 雌：(P)0、2.5、24.7、243.9 (F ₁)0、2.8、27.7、289.1	親動物 P 雄：2.2 F ₁ 雄：2.5 P 雌：24.7 F ₁ 雌：27.7 児動物 P 雄：22.6 F ₁ 雄：25.2 P 雌：24.7 F ₂ 雌：27.7 親動物 雄：腎の硝子円柱等 雌：小葉中心性肝細胞肥大等 児動物：小葉中心性肝細胞肥大等 (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物 P 雄：2.2 F ₁ 雄：2.5 P 雌：24.7 F ₁ 雌：27.7 児動物 P 雄：22.6 F ₁ 雄：25.2 P 雌：24.7 F ₂ 雌：27.7 親動物 雄：腎の硝子円柱等 雌：小葉中心性肝細胞肥大等 児動物：小葉中心性肝細胞肥大等 (繁殖能に対する影響は認められない)
	発生毒性 試験	0、25、75、225	母動物：25 胎児：225 母動物：肝補正及び比重量増加 胎児：検体投与による影響なし (催奇形性は認められない)	母動物：25 胎児：225 母動物：肝補正及び比重量増加 胎児：検体投与による影響なし (催奇形性は認められない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾	
			農薬抄録	食品安全委員会 農薬専門調査会
マウス	90 日間 亜急性 毒性試験	0、300、3,000、10,000 ppm 雄：0、34.08、347.5、1197 雌：0、38.38、383.7、1309	雄：34.08 雌：38.38 雄：肝腫大 雌：門脈周囲性肝細胞 肥大	雄：34.08 雌：38.38 雄：肝腫大 雌：門脈周囲性肝細胞 肥大
	78 週間発 がん性 試験	0、30、300、3,000 ppm 雄：0、2.8、30.54、311.8 雌：0、2.7、26.9、279.0	雄：2.8 雌：2.7 雌雄：門脈周囲性肝細胞 肥大等 (発がん性は認められ ない)	雄：2.8 雌：2.7 雌雄：門脈周囲性肝細胞 肥大等 (発がん性は認められ ない)
イヌ	90 日間 亜急性 毒性試験	0、3、120、480	雄：3 雌：3 雌雄：小葉中心性肝細胞 肥大等	雄：3 雌：3 雌雄：小葉中心性肝細胞 肥大等
	52 週間 慢性毒性 試験	0、2、30、300	雄：2 雌：2 雌雄：ALP 増加等	雄：2 雌：2 雌雄：ALP 増加等
ウサギ	発生毒性 試験	0、30、150、750	母動物：30 胎児：150 親動物 体重減少 胎児 過剰肋骨 (催奇形性は認められ ない)	母動物：30 胎児：150 親動物 体重及び摂餌量減少 胎児 過剰肋骨 (催奇形性は認められ ない)
ADI			NOAEL：1.6 SF：100 ADI：0.016	NOAEL：1.6 SF：100 ADI：0.016
ADI 設定根拠資料			ラット 2 年間慢性毒性/ 発がん性併合試験	ラット 2 年間慢性毒性/ 発がん性併合試験

1

2 NOAEL：無毒性量 SF：安全係数 ADI：一日摂取許容量

3 1)：最小毒性量で認められた毒性所見を記した。

4

5 各試験で得られた無毒性量の最小値は、ラットを用いた 1 年間慢性毒性/発がん性併合試験試験の 1.6 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全

6

1 係数 100 で除した 0.016 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

2

ADI	0.016 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	1.6 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

3

4 暴露量については、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確
5 認することとする。

1 <別紙 1：代謝物/分解物等略称>

記号	名 称 (略称)	化 学 名
B	126Z	(<i>Z</i>)-2-メトキシイミノ- <i>N</i> -メチル-2-(2-フェノキシフェニル)アセトアミド
C	126B4ヒト [°] ロキシE	2-[2-(4-ヒト [°] ロキシフェノキシフェニル)]-(<i>E</i>)-2-メトキシイミノ- <i>N</i> -メチルアセトアミド
D	126B4ヒト [°] ロキシヒト [°] ロキシメチルアミド [°] E	<i>N</i> -ヒト [°] ロキシメチル-2-[2-(4-ヒト [°] ロキシフェノキシ)フェニル]-(<i>E</i>)-メトキシイミノアセトアミド
E	126B4ヒト [°] ロキシアミド [°] E	2-[2-(4-ヒト [°] ロキシフェノキシ)フェニル]-(<i>E</i>)-2-メトキシイミノアセトアミド
G	126A5ヒト [°] ロキシアミド [°] E	2-(5-ヒト [°] ロキシ-2-フェノキシフェニル)]-(<i>E</i>)-2-メトキシイミノアセトアミド
H	126B2ヒト [°] ロキシアミド [°] E	2-[2-(2-ヒト [°] ロキシフェノキシフェニル)]-(<i>E</i>)-2-メトキシイミノアセトアミド
I	126フェノールE	2-(2-ヒト [°] ロキシフェニル)]-(<i>E</i>)-2-メトキシイミノ- <i>N</i> -メチルアセトアミド
J	126ヒト [°] ロキシメチルアミド [°] E	<i>N</i> -ヒト [°] ロキシメチル-(<i>E</i>)-2-メトキシイミノ-2-(2-フェノキシフェニル)アセトアミド
K	126アミド [°] E	(<i>E</i>)-2-メトキシイミノ-2-(2-フェノキシフェニル)アセトアミド
L	126ケトアミド [°]	<i>N</i> -メチル-2-オキソ-2-(2-フェノキシフェニル)アセトアミド
M	126aヒト [°] ロキシメチルアミド [°]	2-ヒト [°] ロキシ- <i>N</i> -メチル-2-(2-フェノキシフェニル)アセトアミド
N	126デ [°] メチルケトアミド [°]	2-オキソ-2-(2-フェノキシフェニル)アセトアミド
O	126aヒト [°] ロキシアミド [°]	2-ヒト [°] ロキシ-2-(2-フェノキシフェニル)アセトアミド
Q	フェノール	フェノール
R	サリチルアルデヒド	サルチルアルデヒド
S	オキサアゼピン	11-(<i>N</i> -メチルカルバモイル)シヘンソズ [b,f][1,4]オキサアゼピン
T	126N-メチルオキサリルアニリン	<i>N</i> -メチルオキサモイル-2-フェノキシアニリン
U	フェノキシベンゾニトリル	2-フェノキシベンゾニトリル

V	フェニルベンゾオキサゾール	2-フェニルベンゾオキサゾール
I	原体混在物 (126オキシムE)	(<i>E</i>)-2-ヒドロキシイミノ- <i>N</i> -メチル-2-(2-フェノキシフェニル)アセトアミド
II	原体混在物 (126 ニ ト ロ ン E)	(<i>E</i>)- <i>N</i> -(α -メチルカルバモイル-2-フェノキシベンジリデン)メチルアミノ- <i>N</i> -オキシド
III	原体混在物 (126 ニ ト ロ ン Z)	(<i>Z</i>)- <i>N</i> -(α -メチルカルバモイル-2-フェノキシベンジリデン)メチルアミノ- <i>N</i> -オキシド

1 <別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
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
AR	アンドロゲン受容体
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))
BCF	生物濃縮係数
BUN	血液尿素窒素
C _{max}	最高濃度
DEN	<i>N</i> -ニトロソジエチルアミン (ジエチルニトロソアミン)
ECOD	エトキシクマリン <i>O</i> -デエチラーゼ
ENU	<i>N</i> -エチル- <i>N</i> -ニトロソ尿素
ER	エストロゲン受容体
Fib	フィブリン
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ダーゼ(γ -GTP))
Glob	グロブリン
GST-P	胎盤型グルタチオン- <i>S</i> -トランスフェラーゼ
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
LGL	顆粒性大リンパ球
MC	メチルセルロース
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCOD	メトキシクマリン <i>O</i> -デエチラーゼ
MCV	平均赤血球容積
OCT	オルニチンカルバミルトランスフェラーゼ
P450	チトクローム P450

PB	フェノバルビタール (ナトリウム)
PCOD	プロポキシマリン <i>O</i> -デプロピラーゼ
PEC	環境中予測濃度
PL	リン脂質
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
T ₃	トリヨードサイロニン
T ₄	サイロキシン
TAR	総投与 (処理) 放射能
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
UGT	ウリジン二リン酸グルクロニルトランスフェラーゼ

1 <別紙 3 : 作物残留試験>

作物名 (分析 部位) 実施年度	試 験 圃 場 数	使用量 (kg ai /ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					メトノストロビン		代謝物 B		メトノストロビン		代謝物 B	
					公的機関				社内分析機関			
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
水稲 (玄米) 1994 年度	1	1.8 ^G	1	58	0.106	0.104	0.008	0.008	0.090	0.088	0.008	0.008
	1		1	56	0.038	0.037	<0.005	<0.005	0.055	0.053	<0.005	<0.005
水稲 (稲わら) 1994 年度	1	1.8 ^G	1	58	0.67	0.64	0.04	0.04	0.87	0.86	0.06	0.06
	1		1	56	0.38	0.37	0.03	0.02	0.33	0.32	0.02	0.02
水稲 (玄米) 2001 年度	1	1.5 ^G	1	35	0.07	0.07	<0.02	<0.02	0.08	0.08	<0.02	<0.02
			1	45	0.08	0.08	<0.02	<0.02	0.08	0.08	<0.02	<0.02
			1	60	0.03	0.03	<0.02	<0.02	0.04	0.04	<0.02	<0.02
	1		1	38	0.11	0.10	<0.02	<0.02	0.12	0.12	<0.02	<0.02
			1	45	0.11	0.10	<0.02	<0.02	0.12	0.12	<0.02	<0.02
			1	59	0.08	0.08	<0.02	<0.02	0.07	0.06	<0.02	<0.02
水稲 (稲わら) 2001 年度	1	1.5 ^G	1	35	0.6	0.6	<0.1	<0.1	0.4	0.4	<0.1	<0.1
			1	45	0.4	0.4	<0.1	<0.1	0.4	0.4	<0.1	<0.1
			1	60	0.2	0.2	<0.1	<0.1	0.1	0.1	<0.1	<0.1
	1		1	38	0.8	0.8	<0.1	<0.1	1.2	1.2	<0.1	<0.1
			1	45	1.4	1.4	0.1	0.1	1.8	1.8	<0.1	<0.1
			1	59	0.5	0.5	<0.1	<0.1	0.5	0.5	<0.1	<0.1
水稲 (玄米) 2001 年度	1	1.2 ^G	1	35	0.05	0.05	<0.02	<0.02	0.052	0.051	0.006	0.006
			1	45	0.04	0.04	<0.02	<0.02	0.033	0.032	<0.005	<0.005
			1	60	0.03	0.03	<0.02	<0.02	0.022	0.022	<0.005	<0.005
	1		1	38	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.177	0.172	<0.005	<0.005
			1	45	0.03	0.02	<0.02	<0.02	0.026	0.026	<0.005	<0.005
			1	60	0.03	0.03	<0.02	<0.02	0.020	0.020	<0.005	<0.005
水稲 (稲わら) 2001 年度	1	1.2 ^G	1	35	1.1	1.0	<0.1	<0.1	0.59	0.57	0.07	0.06
			1	45	0.6	0.6	<0.1	<0.1	0.48	0.46	0.03	0.02
			1	60	0.7	0.7	<0.1	<0.1	0.30	0.30	0.04	0.04
	1		1	38	0.8	0.7	<0.1	<0.1	1.29	1.24	0.07	0.06
			1	45	2.7	2.6	0.1	0.1	0.33	0.32	0.04	0.04
			1	60	0.2	0.2	<0.1	<0.1	0.25	0.24	<0.02	<0.02

2 注) G : 粒剤

1 <参考：代謝物 J、K 及び M の残留分析結果>

作物名 (分析部位) 実施年度	試料調製 場所	使用量 (kg ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg) メトミノストロビン換算											
					公的機関						社内分析機関					
					代謝物 J		代謝物 K		代謝物 M		代謝物 J		代謝物 K		代謝物 M	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
水稻 (玄米) 1994 年度	1	1.8G	1	58	0.009	0.008	0.007	0.006	0.009	0.009	0.006	0.006	0.006	0.006	0.014	0.013
	1		1	56	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.006	<0.006	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.006	<0.006
水稻 (稲わら) 1994 年度	1	1.8G	1	58	0.06	0.06	0.03	0.03	<0.02	<0.02	0.08	0.08	0.05	0.05	0.03	0.03
	1		1	56	0.05	0.04	0.03	0.02	<0.02	<0.02	0.04	0.04	0.03	0.02	0.03	0.03

2 注) : G : 粒剤

1 < 参照 >

2 1. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平
3 成 17 年 11 月 29 日付、厚生労働省告示第 499 号）

4 2. 農薬抄録メトミノストロビン（殺菌剤）（平成 20 年 9 月 12 日改訂）：バイエルクロップ
5 サイエンス株式会社、一部公表

6 3. メトミノストロビンの魚介類における最大推定残留値に係る資料

7 4. 食品健康影響評価について

8 （URL： http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-metominosutorobin_201209.pdf）

9 5. 第 266 回食品安全委員会

10 （URL： <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai266/index.html>）

11 6. 第 23 回食品安全委員会農薬専門調査会確認評価第二部会

12 （URL： http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin1_dai23/index.html）

13 7. 第 57 回農薬専門調査会幹事会

14 （URL： http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai57/index.html）

15