

(案)

農薬評価書

メタミホップ

2016年7月

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（ラット）.....	7
(2) 分布（ラット）.....	8
(3) 代謝（ラット）.....	10
(4) 排泄（ラット）.....	12
2. 植物体内運命試験.....	13
(1) 水稻①.....	13
(2) 水稻②.....	13
3. 土壌中運命試験.....	16
(1) 好氣的湛水土壌中運命試験.....	16
(2) 好氣的土壌中運命試験.....	17
(3) 土壌吸脱着試験.....	18
4. 水中運命試験.....	19
(1) 加水分解試験.....	19
(2) 水中光分解試験（緩衝液、自然水）.....	20
5. 土壌残留試験.....	22
6. 作物残留試験.....	22
7. 一般薬理試験（ラット）.....	23
8. 急性毒性試験.....	23
(1) 急性毒性試験（ラット）.....	23
(2) 急性経口毒性試験（ラット）（S異性体）.....	24
(3) 急性神経毒性試験（ラット）.....	24

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	24
10. 亜急性毒性試験	25
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	25
(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)	25
(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	26
(4) 28日間亜急性経皮毒性試験(ラット)	27
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	27
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	27
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	28
(3) 18か月間発がん性試験(マウス)	30
12. 生殖発生毒性試験	31
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	31
(2) 発生毒性試験(ラット)①	32
(3) 発生毒性試験(ラット)②	33
(4) 発生毒性試験(ウサギ)	34
13. 遺伝毒性試験	34
14. その他の試験	35
(1) 肝ペルオキシゾームの増生に関する検討	35
(2) 肝細胞増殖性に関する検討(マウス)	36
III. 食品健康影響評価	38
・別紙1: 代謝物/分解物略称	43
・別紙2: 検査値等略称	44
・別紙3: 作物残留試験成績	46
・参照	48

<審議の経緯>

2011年	4月	4日	初回農薬登録（芝）
2015年	11月	18日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：移植水稻）
2016年	3月	22日	厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発生食0322第7号）
2016年	3月	23日	関係書類の接受（参照1～61）
2016年	3月	29日	第600回食品安全委員会（要請事項説明）
2016年	5月	16日	第54回農薬専門調査会評価第三部会
2016年	6月	22日	第137回農薬専門調査会幹事会
2016年	7月	12日	第614回食品安全委員会（報告）

<食品安全委員会委員名簿>

（2015年7月1日から）

佐藤 洋（委員長）
山添 康（委員長代理）
熊谷 進
吉田 緑
石井克枝
堀口逸子
村田容常

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

（2016年4月1日から）

・幹事会

西川秋佳（座長）	三枝順三	長野嘉介
納屋聖人（座長代理）	代田真理子	林 真
浅野 哲	清家伸康	本間正充
小野 敦	中島美紀	與語靖洋

・評価第一部会

浅野 哲（座長）	桑形麻樹子	平林容子
平塚 明（座長代理）	佐藤 洋	本多一郎
堀本政夫（座長代理）	清家伸康	森田 健
相磯成敏	豊田武士	山本雅子
小澤正吾	林 真	若栗 忍

・評価第二部会

三枝順三（座長）	高木篤也	八田稔久
小野 敦（座長代理）	中島美紀	福井義浩
納屋聖人（座長代理）	中島裕司	本間正充

腰岡政二	中山真義	美谷島克宏
杉原数美	根岸友恵	義澤克彦
・評価第三部会		
西川秋佳（座長）	加藤美紀	高橋祐次
長野嘉介（座長代理）	川口博明	塚原伸治
與語靖洋（座長代理）	久野壽也	中塚敏夫
石井雄二	篠原厚子	増村健一
太田敏博	代田眞理子	吉田 充

<第 54 回農薬専門調査会評価第三部会専門参考人名簿>

玉井郁巳	山手丈至
------	------

<第 137 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

赤池昭紀	永田 清	松本清司
上路雅子		

要 約

アリールオキシフェノキシプロピオン酸系の除草剤である「メタミホップ」(CAS No. 256412-89-2) について各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命（ラット）、植物体内運命（水稻）、作物残留、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）、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、メタミホップ投与による影響は、主に体重（増加抑制）、血液（貧血等）、肝臓（肝細胞肥大等）、腎臓（尿路上皮過形成、腎盂鉍質沈着等：ラット）及び甲状腺（ろ胞上皮細胞肥大）に認められた。催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験において、雌で卵巣顆粒膜細胞腫（良性）、マウスを用いた 18 か月間発がん性試験において、雌雄で肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度がそれぞれ有意に増加したが、腫瘍の発生機序はいずれも遺伝毒性メカニズムによるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

ラットを用いた 2 世代繁殖試験において、原始卵胞数、平均着床数及び平均出生児数減少が認められた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をメタミホップ（親化合物のみ）と設定した。

食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 0.42 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.0042 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

また、メタミホップの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量うち最小値は、ラットを用いた発生毒性試験①の 120 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 1.2 mg/kg 体重を急性参照用量（ARfD）と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

除草剤

2. 有効成分の一般名

和名：メタミホップ

英名：metamifop (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：(R)-2-[4-(6-クロロ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イルオキシ)フェノキシ]-2'-フルオロ-N-メチルプロピオンアニリド

英名：(R)-2-[4-(6-chloro-1,3-benzoxazol-2-yloxy)phenoxy]-2'-fluoro-N-methylpropionanilide

CAS (No. 256412-89-2)

和名：(2R)-2-[4-[(6-クロロ-2-ベンゾオキサゾリル)オキシ]フェノキシ]-N-(2-フルオロフェニル)-N-メチルプロパンアミド

英名：(2R)-2-[4-[(6-chloro-2-benzoxazolyl)oxy]phenoxy]-N-(2-fluorophenyl)-N-methylpropanamide

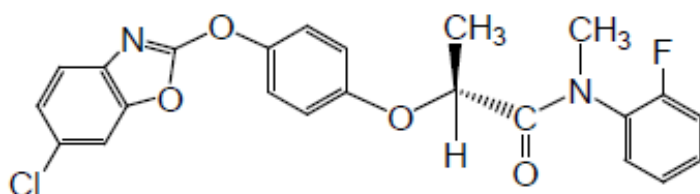
4. 分子式

C₂₃H₁₈ClFN₂O₄

5. 分子量

440.85

6. 構造式



7. 開発の経緯

メタミホップは、株式会社東部韓農（現 東部ハイテック）により開発されたアリールオキシフェノキシプロピオン酸系の除草剤で、アセチル CoA カルボキシラーゼ阻害作用により、細胞膜合成を阻害して雑草を枯死させると考えられている。

今回、農薬取締法に基づく農薬登録要請（適用拡大：移植水稻）がなされている。海外での登録はなされていない。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験 [II.1~4] は、メタミホップのフルオロフェニル環の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「[fph- ^{14}C]メタミホップ」という。）及びクロロベンゾオキサゾール環のベンゼン環部分の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「[cbz- ^{14}C]メタミホップ」という。）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比放射能（質量放射能）からメタミホップの濃度（mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$ ）に換算した値として示した。

代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) 吸収（ラット）

① 血中濃度推移

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 12 匹）に [fph- ^{14}C]メタミホップを 1 mg/kg 体重（以下[1.]において「低用量」という。）若しくは 10 mg/kg 体重（以下[1.]において「高用量」という。）で単回経口投与し、又は低用量で静脈内投与して、動物体内運命試験が実施された。

薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

また、血漿/全血濃度比推移が検討され、経口又は静脈内投与 8 時間後までは血漿/全血濃度比は 1 以上であり、赤血球への結合は示されなかった。一方、投与 24 時間後以降では、血漿/血液濃度比が 1 以下になり、投与放射能が赤血球に結合していることが示唆された。

血漿/全血濃度比推移は表 2 に示されている。（参照 2、3）

表 1 薬物動態学的パラメータ

投与方法		単回経口				静脈内	
		1		10		1	
投与量 (mg/kg 体重)							
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌
血漿	T_{\max} (hr)	1	1	1	1	/	/
	C_{\max} ($\mu\text{g/mL}$)	0.358	0.331	3.65	3.82	1.11 ^a	1.30 ^a
	$T_{1/2}$ (hr)	17.3	21.6	24.8	27.6	15.0	16.4
	$\text{AUC}_{0-\infty}$ (hr · $\mu\text{g/mL}$)	2.12	2.36	18.4	26.4	2.10	3.12
血液	T_{\max} (hr)	0.5	0.5	1	1	/	/
	C_{\max} ($\mu\text{g/mL}$)	0.277	0.276	2.70	3.02	0.769 ^a	0.740 ^a
	$T_{1/2}$ (hr)	24.6	27.4	28.4	26.8	21.0	25.0
	$\text{AUC}_{0-\infty}$ (hr · $\mu\text{g/mL}$)	2.37	2.76	22.2	32.3	2.13	3.31

/ : 該当なし

^a : 時間ゼロに外挿して得られた濃度

表 2 血漿/全血濃度比推移

投与群		血漿/全血濃度比							
		0.5hr	1hr	2hr	4hr	8hr	24hr	48hr	72hr
単回経口投与 1 mg/kg 体重	雄	1.29	1.30	1.31	1.29	1.07	0.89	0.30	0.00
	雌	1.17	1.33	1.28	1.23	1.12	0.74	0.42	0.30
単回経口投与 10 mg/kg 体重	雄	1.34	1.35	1.40	1.42	1.14	0.64	0.38	0.35
	雌	1.17	1.26	1.35	1.31	1.14	0.64	0.41	0.41
静脈内投与 1 mg/kg 体重	雄	1.39	1.40	1.22	1.34	1.10	0.64	0.63	0.38
	雌	1.47	1.41	1.09	1.28	1.15	0.80	0.63	0.42

② 吸収率

排泄試験[1. (4)]から得られた単回経口投与後 96 時間の尿、呼気、ケージ洗浄液、組織及びカーカス¹の放射能の合計から、メタミホップの経口投与後の吸収率は、少なくとも 47.8%と算出された。また、[1. (1)①]の血中濃度推移から得られた低用量単回経口及び静脈内投与試験で得られた血漿中及び血液中濃度の AUC_{0-∞}からは、メタミホップの経口投与後の吸収率は、少なくとも 75.6%と算出された。(参照 2、3)

(2) 分布 (ラット)

Wistar Hannover ラット (一群雌雄各 3~4 匹) に [fph-¹⁴C]メタミホップを高用量で単回経口投与して、分布試験が実施された。また、排泄試験[1. (4)]における投与 96 及び 168 時間後の臓器及び組織を試料として、放射能濃度が測定された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 3 に示されている。

雌雄とも、投与 96 又は 168 時間後の採取において血漿中濃度より高い放射能濃度が血液中に認められたことから、血球部分に結合して減衰が遅いことが示唆された。

[cbz-¹⁴C]メタミホップ投与群では、[fph-¹⁴C]メタミホップ投与群と比較して高い残留放射能濃度が認められた。

投与方法、用量及び性別による顕著な分布の違いは認められなかった。

(参照 2、3)

¹ 組織及び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。)

表3 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	投与 方法	性別	投与 1 時間後	投与 96/168 ^a 時間後	
[fph- ¹⁴ C] メタミ ホップ	1	単 回 経 口	雄		肝臓(0.009)、腎臓(0.007)、肺(0.003)、血液(0.003)、カーカス(0.002)、皮膚(0.001)、血漿(0.000)	
			雌		腎臓(0.008)、肝臓(0.007)、肺(0.005)、カーカス(0.003)、血液(0.002)、脂肪(0.001)、子宮(0.001)、血漿(0.001)	
		反 復 経 口	雄		肝臓(0.023)、腎臓(0.009)、カーカス(0.005)、血液(0.003)、肺(0.003)、脾臓(0.002)、脳(0.001)、心臓(0.001)、筋肉(0.001)、皮膚(0.001)、胃(0.001)、精巣(0.001)、甲状腺(0.001)、血漿(0.001)	
			雌		肝臓(0.008)、腎臓(0.008)、血液(0.006)、肺(0.006)、脾臓(0.003)、カーカス(0.002)、皮膚(0.002)、副腎(0.001)、脂肪(0.001)、心臓(0.001)、筋肉(0.001)、胃(0.001)、甲状腺(0.001)、子宮(0.001)、血漿(0.001)	
		静 脈 内	雄		肝臓(0.008)、血液(0.006)、腎臓(0.005)、カーカス(0.004)、肺(0.002)、脾臓(0.002)、皮膚(0.002)、脂肪(0.001)、胃(0.001)、血漿(0.000)	
			雌		脂肪(0.027)、血液(0.013)、肝臓(0.012)、腎臓(0.007)、カーカス(0.007)、肺(0.005)、脾臓(0.005)、皮膚(0.003)、血漿(0.003)	
		10	単 回 経 口	雄	腎臓(9.60)、胃(5.99)、脂肪(5.70)、肝臓(5.16)、血漿(3.71)、血液(2.43)、脾臓(2.23)、カーカス(2.14)、肺(2.13)、精巣上体(2.10)、皮膚(1.96)、心臓(1.56)	血液(0.136)、肝臓(0.066)、腎臓(0.047)、カーカス(0.017)、肺(0.017)、皮膚(0.013)、脾臓(0.013)、心臓(0.009)、血漿(0.004)
				雌	脂肪(9.41)、肝臓(8.21)、胃(8.16)、腎臓(6.00)、脾臓(4.75)、血漿(3.65)、肺(3.48)、心臓(3.34)、皮膚(3.28)、カーカス(2.96)、子宮(2.86)、血液(2.83)	血液(0.119)、脂肪(0.115)、肝臓(0.114)、腎臓(0.112)、カーカス(0.071)、肺(0.050)、脾臓(0.034)、血漿(0.030)
	[cbz- ¹⁴ C] メタミ ホップ	10	単 回 経	雄		腎臓(1.86)、脂肪(1.83)、血液(1.08)、精巣上体(0.848)、皮膚(0.794)、血漿(0.756)、肝臓

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	投与 方法	性別	投与 1 時間後	投与 96/168 ^a 時間後
		口			(0.636)、カーカス(0.516)、肺 (0.306)

^a : [fph-¹⁴C] メタミホップ 10 mg/kg 体重投与群の雄では投与 168 時間後

/: 試料なし

(3) 代謝 (ラット)

排泄試験[1. (4)]で採取された尿及び糞並びに分布試験[1. (2)]で採取された血漿、肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿及び糞中の主要代謝物は表 4 に、血漿、肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪中の主要代謝物は表 5 に示されている。

尿中に未変化のメタミホップは検出されなかった。主要代謝物として[fph-¹⁴C]メタミホップ投与群において、雌雄で K、L 及び M が認められたほか、雌では F 及び J が認められた。酵素 (β-グルクロニダーゼ/アリアルスルファターゼ) 処理の結果、代謝物 K 及び M は硫酸抱合体、代謝物 L はグルクロン酸抱合体であると同定された。[cbz-¹⁴C]メタミホップ投与群では代謝物 Q 及び R が検出された。

糞中では、未変化のメタミホップは 0.23~1.68%**TAR** 認められ、主要代謝物として、[fph-¹⁴C]メタミホップ投与群で代謝物 B、F、J 及び K が、[cbz-¹⁴C]メタミホップ投与群で代謝物 B、N、O、P、Q 及び R が認められた。

血漿、肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪中では、未変化のメタミホップが最大で 48.0%**TRR** (脂肪) 認められた。主要代謝物として代謝物 K が 4.4~72.7%**TRR** 認められたほか、代謝物 F、H 及び J が認められた。

メタミホップのラットにおける主要代謝経路は、①*N*-(2-フルオロフェニル)プロパナミドのアニリド結合の開裂による代謝物 N 及び S の生成、その後の S の水酸化に続く硫酸抱合体 M 及び K の生成並びにグルクロン酸抱合体 L の生成、②クロロベンゾオキサゾール環とフェノキシ環の結合部分の開裂による代謝物 F 及び P の生成、代謝物 P からのメルカプツール酸抱合体 Q 及び硫酸抱合体 R の生成並びに代謝物 F からの H の生成、③*N*-脱メチル化による代謝物 B の生成、④フェノキシ環とプロパナミドの結合部分の開裂による代謝物 O の生成であると考えられた。(参照 2、3)

表 4 尿及び糞中の主要代謝物 (%TAR)

標識体	投与方法	投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	採取 時間 (hr)	メタミ ホップ	代謝物
[fph- ¹⁴ C] メタミ ホップ	単回 経口	1	雄	尿	0-72	ND	K(39.1)、M(28.8)、L(7.38)
				糞	0-48	1.65	B(2.19)、F(0.65)、J(0.62)、K(0.45)
			雌	尿	0-72	ND	M(19.3)、K(19.0)、F(12.1)、J(11.7)、 L(8.79)
				糞	0-48	1.34	F(2.38)、B(1.34)、K(0.67)、J(0.42)
		10	雄	尿	0-72	ND	K(31.5)、M(21.0)、L(4.35)、J(2.71)、 F(2.28)
				糞	0-48	1.64	J(3.51)、B(3.35)、F(0.86)、K(0.54)
			雌	尿	0-72	ND	K(24.5)、M(15.6)、J(10.7)、F(9.21)、 L(7.48)
				糞	0-48	1.18	F(1.89)、B(1.57)、J(1.45)、K(0.51)
	反復 経口	1	雄	尿	0-72	ND	K(43.1)、M(30.2)
				糞	0-72	1.11	F(1.88)、K(1.58)、B(1.35)、J(0.26)
			雌	尿	0-72	ND	K(20.3)、M(19.8)、F(18.3)、J(7.84)、 L(6.82)
				糞	0-72	0.69	F(1.85)、B(0.75)、K(0.57)
静脈内	1	雄	尿	0-72	ND	M(43.0)、K(33.8)、L(5.43)	
			糞	0-48	0.53	B(1.43)、J(0.56)、K(0.48)	
		雌	尿	0-72	ND	K(25.9)、M(17.7)、L(10.0)、J(9.51)、 F(6.34)	
			糞	0-48	0.23	B(1.47)、F(1.29)、K(0.23)、J(0.16)	
[cbz- ¹⁴ C] メタミ ホップ	単回 経口	10	雄	尿	0-72	ND	Q(16.5)、R(13.4)
				糞	0-72	1.68	N(24.8)、B(3.29)、O(1.01)、P(0.95)、 R(0.64)、Q(0.57)

ND：検出されず

表 5 血漿、肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪中の主要代謝物 (%TRR)

標識体	投与方法	投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	メタミ ホップ	代謝物
[fph- ¹⁴ C] メタミ ホップ	単回 経口	10	雄	血漿	ND	K(28.5)、J(5.0)
				肝臓	16.2	K(32.6)、F(5.9)、J(5.7)、H(1.8)
				腎臓	7.3	K(45.8)、F(2.0)、J(2.0)、H(1.6)
				筋肉	19.0	K(72.7)
				脂肪	40.9	K(55.3)
			雌	血漿	4.1	K(32.9)、J(6.2)
				肝臓	5.5	F(9.3)、J(8.2)、K(4.4)

			腎臓	43.5	J(8.8)、K(5.9)、F(4.3)
			筋肉	41.0	K(48.2)、J(4.9)
			脂肪	48.0	K(46.9)、F(3.4)

注) 投与 1 時間後に試料採取
ND : 検出されず

(4) 排泄 (ラット)

Wistar Hannover ラット (一群雌雄各 4 匹) に、[fph-¹⁴C]メタミホップを低用量で静脈内投与、低用量若しくは高用量で単回経口投与、非標識体を 13 日間反復経口投与後標識体を低用量で単回経口投与又は[cbz-¹⁴C]メタミホップを高用量で単回経口投与して、排泄試験が実施された。

投与後 96 時間の尿、糞及び呼気中排泄率は表 6 に示されている。

[fph-¹⁴C]メタミホップ投与群では雌雄とも投与放射能の排泄は速やかで、投与 96 時間以内に 86.9~93.4%TAR が尿及び糞中に排泄され、主に尿中に排泄された。

呼気中には 0.66~3.20%TAR 排泄された。

[cbz-¹⁴C]メタミホップ投与群では、投与 96 時間以内に 83.4%TAR が尿及び糞中に排泄され、[fph-¹⁴C]メタミホップ投与群と比較して尿中排泄率が低かった。(参照 2、3)

表 6 投与後 96 時間の尿、糞及び呼気中排泄率 (%TAR)

標識体	[fph- ¹⁴ C] メタミホップ								[cbz- ¹⁴ C] メタミ ホップ
	単回経口				反復経口		静脈内		単回経口
投与方法	1		10		1		1		10
投与量 (mg/kg 体重)	1		10		1		1		10
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄 ^b	雌 ^b	雄
尿	76.1	80.0	72.6	76.7	80.7	85.9	83.0	82.7	38.9
糞	13.0	11.4	15.7	10.2	12.7	7.51	10.1	7.30	44.5
呼気 ^a	1.20	3.20	2.81	1.48	0.93	1.10	1.40	0.66	0.04
ケージ洗浄液	2.77	1.76	2.95	4.36	1.02	1.31	4.42	2.11	2.55
組織+ カーカス	0.26	0.29	0.26	0.72	0.53	0.26	0.43	0.74	6.32
腸管	0.22	0.22	0.04	0.24	0.56	0.15	0.04	0.35	0.53
回収率	93.6	96.9	94.4 ^c	93.7	96.4	96.2	99.4	93.8	92.9

^a : 投与後 72 時間の排泄率

^b : 4 匹のうち 1 匹の結果が外れ値であったため、3 匹のデータを使用した。

^c : 投与後 168 時間の排泄率

2. 植物体内運命試験

(1) 水稻①

播種 25 日後の水稻（品種：コシヒカリ）苗を栽培容器に移植し、1 日後に湛水し、乳剤に調製した[fph-¹⁴C]メタミホップ又は[cbz-¹⁴C]メタミホップを 100 g ai/ha の用量で移植 29 日後（湛水処理 28 日後）に葉面散布処理し、処理 155 日後に玄米、稲わら、根部及び土壌を採取して植物体内運命試験が実施された。

残留放射能分布は表 7 に、各試料中の代謝物は表 8 に示されている。

残留放射能は稲わら中では 0.364～0.413 mg/kg 認められ、玄米中では<0.001～0.004 mg/kg であった。

稲わらの酸加水分解処理により最大 28.9%TRR (0.134 mg/kg) の放射能が遊離したが、TLC 及び HPLC 分析により、その大部分は植物体構成成分に取り込まれていることが示された。また、酵素処理により遊離した放射能は最大でも 7.6%TRR (0.035 mg/kg) であったことから、大部分の放射能は植物体構成成分に取り込まれていることが示された。（参照 2、4）

表 7 残留放射能分布 (mg/kg)

試料		[fph- ¹⁴ C]メタミホップ	[cbz- ¹⁴ C]メタミホップ
		処理区	処理区
収穫期	玄米	0.004	<0.001
	稲わら	0.413	0.364

表 8 各試料中の代謝物 (mg/kg)

試料		総残留放射能	メタミホップ	抽出性放射能				抽出残渣
				F	H	P	未同定 ^a	
[fph- ¹⁴ C] メタミ ホップ	稲わら	0.413	0.016 (4.2)	0.020 (5.5)	0.035 (9.4)	/	0.090 (24.7)	0.213 (51.7)
	根部	0.719	0.012 (1.6)	0.003 (0.4)	0.005 (0.8)	/	0.008 (1.2)	0.682 (94.1)
[cbz- ¹⁴ C] メタミ ホップ	稲わら	0.364	0.032 (7.0)	/	/	0.022 (4.7)	0.156 (33.9)	0.198 (54.4)
	根部	1.43	0.015 (1.1)	/	/	0.003 (0.2)	0.039 (2.5)	1.32 (91.2)

下段 () 内：%TRR /：該当なし

a：未同定代謝物の合計

(2) 水稻②

播種 26～28 日後の水稻（品種：コシヒカリ）苗を栽培容器に移植し、2 日後に湛水し、乳剤に調製した[fph-¹⁴C]メタミホップ又は[cbz-¹⁴C]メタミホップを 100 g ai/ha の用量で移植 15 日後及び 175 日後の 2 回葉面散布処理し、移植 197～198 日後（未成熟：収穫 45 日前）及び移植 211 日後（未成熟：収穫 30 日前）

に穂部、稲わら及び根部を、移植 240 日後（成熟：収穫）に穀粒（玄米及びもみ殻）、稲わら及び根部を採取して、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の代謝物は表 9 に示されている。

玄米における主要成分は未変化のメタミホップ及び代謝物 N で、最終収穫時にそれぞれ 0.8%TRR 及び 0.5%TRR 認められた。

もみ殻における主要成分は未変化のメタミホップで、最終収穫時に 16.6～50.2%TRR 認められ、ほかに代謝物 F、H 及び P が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。

稲わらにおける主要成分は未変化のメタミホップで、最終収穫 45 日前、30 日前及び最終収穫時にそれぞれ 78.7～85.8%TRR、81.5～82.8%TRR 及び 64.2～76.4%TRR 認められ、ほかに代謝物 F、H 及び P が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。

穂部における主要成分は未変化のメタミホップで、収穫 45 日前及び 30 日前に 2.3%TRR 及び 3.9～14.3%TRR であり、ほかに代謝物 F、H 及び P が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。

最終収穫時の各試料より得られた抽出残渣の酸処理により大部分の放射能が遊離したことから、植物体中の残留放射能はデンプンに取り込まれていると推察された。（参照 2、5）

表 9 各試料中の代謝物 (mg/kg)

標識体	採取時期	部位	試料	総残留放射能	メタミホップ	代謝物					抽出残渣	
						F	H	N	P	未同定 ^a		
[fph- ¹⁴ C] メタミホップ	最終収穫	穂部	表面洗浄液	0.004 (2.7)	NA	NA	NA			NA	0.092 (58.9)	
			抽出液	0.060 (38.4)	ND	ND	0.003 (2.2)			0.057 (36.2)		
	45 日前	稲わら	表面洗浄液	1.08 (54.7)	1.04 (52.7)	0.040 (2.0)	ND			ND	0.237 (12.0)	
			抽出液	0.656 (33.3)	0.512 (26.0)	0.030 (1.5)	ND			0.114 (5.8)		
	最終収穫	穂部	表面洗浄液	0.003 (5.3)	0.002 (3.9)	<0.001 (0.1)	<0.001 (0.3)			0.001 (1.0)	0.031 (62.7)	
			抽出液	0.016 (32.0)	ND	ND	0.002 (3.2)			0.014 (28.8)		
		30 日前	稲わら	表面洗浄液	0.580 (45.2)	0.547 (42.6)	0.029 (2.2)	ND			0.004 (0.3)	0.149 (11.6)
				抽出液	0.556 (43.3)	0.499 (38.9)	0.016 (1.2)	ND			0.041 (3.2)	

[cbz- ¹⁴ C] メタミ ホップ	最終 収穫	玄米	表面洗 浄液	/	/	/	/	/	/	/	0.023 (64.1)
			抽出液	0.013 (35.9)	ND	ND	ND	/	/	0.013 (35.9)	
		もみ殻	表面洗 浄液	0.020 (17.7)	0.018 (16.0)	<0.001 (0.3)	<0.001 (0.4)	/	/	0.002 (1.0)	0.061 (54.1)
			抽出液	0.032 (28.1)	0.001 (0.6)	ND	0.002 (2.1)	/	/	0.029 (25.4)	
		稲わら	表面洗 浄液	0.886 (59.2)	0.817 (54.5)	0.056 (3.7)	0.006 (0.4)	/	/	0.008 (0.5)	0.227 (15.2)
			抽出液	0.384 (25.7)	0.145 (9.7)	0.039 (2.6)	0.018 (1.2)	/	/	0.182 (12.2)	
	最終 収穫 45日 前	穂部	表面洗 浄液	<0.001 (0.7)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.025 (35.3)
			抽出液	0.044 (64.0)	0.002 (2.3)	/	/	ND	0.001 (1.3)	0.041 (60.4)	
		稲わら	表面洗 浄液	1.94 (76.7)	1.88 (74.3)	/	/	ND	0.031 (1.2)	0.029 (1.2)	0.159 (6.3)
			抽出液	0.431 (17.0)	0.292 (11.5)	/	/	ND	0.010 (0.4)	0.129 (5.1)	
	最終 収穫 30日 前	穂部	表面洗 浄液	0.004 (9.8)	0.003 (8.0)	/	/	ND	ND	0.001 (1.8)	0.026 (64.3)
			抽出液	0.010 (25.9)	0.003 (6.3)	/	/	ND	0.001 (1.3)	0.006 (18.3)	
稲わら		表面洗 浄液	1.54 (67.4)	1.50 (65.5)	/	/	ND	0.029 (1.3)	0.015 (0.6)	0.129 (5.6)	
		抽出液	0.615 (26.9)	0.396 (17.3)	/	/	ND	0.029 (1.3)	0.190 (8.3)		
最終 収穫	玄米	表面洗 浄液	/	/	/	/	/	/	/	0.028 (80.3)	
		抽出液	0.007 (19.7)	<0.001 (0.8)	/	/	<0.001 (0.5)	ND	0.007 (18.4)		
	もみ殻	表面洗 浄液	0.047 (50.7)	0.045 (49.5)	/	/	ND	0.001 (0.8)	<0.001 (0.5)	0.030 (32.1)	
		抽出液	0.016 (17.1)	0.001 (0.7)	/	/	ND	ND	0.015 (16.4)		
	稲わら	表面洗 浄液	1.17 (70.2)	1.12 (66.9)	/	/	ND	0.046 (2.8)	0.010 (0.5)	0.137 (8.2)	

		ら	抽出液	0.361 (21.6)	0.159 (9.5)	/	/	ND	0.008 (0.5)	0.194 (11.6)	
--	--	---	-----	-----------------	----------------	---	---	----	----------------	-----------------	--

ND：検出されず NA：分析せず /：該当なし

^a：未同定代謝物の合計

()：%TRR

メタミホップの水稻における主要代謝経路は、①クロロベンゾオキサゾール環とフェノキシ環の結合部分の開裂による代謝物 F 及び P の生成、その後の代謝物 F から H の生成、②*N*-(2-フルオロフェニル)プロパナミドのアニリド結合の開裂による代謝物 N の生成と、これらの抱合体の生成であると考えられた。（参照 2、5）

3. 土壤中運命試験

(1) 好氣的湛水土壤中運命試験

湛水条件にした砂壤土（鳥取）を 25℃の暗条件下で約 1 か月間プレインキュベートした後、[fph-¹⁴C]メタミホップ若しくは[cbz-¹⁴C]メタミホップを 0.12 mg/kg 乾土となるように処理、又は[fph-¹⁴C]メタミホップ及び[cbz-¹⁴C]メタミホップを混合し 1.11 mg/kg 乾土となるように処理し、最長 121 日間インキュベートして、好氣的湛水土壤中運命試験が実施された。

各試料中の残留放射能濃度及び分解物は表 10 に示されている。

水層及び土壌層を合わせた系全体において、メタミホップの推定半減期は [fph-¹⁴C]メタミホップ処理区及び[cbz-¹⁴C]メタミホップ処理区で 20.2 及び 24.1 日と算出された。

水層の放射能は処理当日（0 日後）に 2.0～4.0%TAR であり、処理 121 日後に 1.4～6.0%TAR 認められた。土壌層の放射能は、処理当日の 95.7～99.4%TAR から処理 121 日後には 84.6～85.5%TAR に減少した。

水層及び土壌層を合わせた系全体において、主要成分は未変化のメタミホップで、処理当日の 91.7～94.3%TAR から処理 121 日後には 4.4～5.5%TAR に減少した。ほかに、分解物 F、H 及び P が最大で 42.3%TAR（処理 121 日後）、19.2%TAR（処理 91 日後）及び 25.4%TAR（処理 121 日後）認められた。CO₂は最大 4.8%TAR（処理 121 日後）認められた。

好氣的湛水土壤中におけるメタミホップの分解経路は、クロロベンゾオキサゾール環とフェノキシ環の結合部分の開裂による分解物 F 及び P の生成とその後の分解物 F から H の生成であり、最終的に CO₂の生成及び抽出残渣に取り込まれると考えられた。（参照 2、6）

表 10 各試料中の残留放射能濃度及び分解物 (%TAR)

試験系	処理後 日数 (日)	試料	抽出 性	放射能濃度				未同 定 ^a	有機 揮発性 物質	CO ₂	抽出 残渣		
				メタミ ホップ	F	H	P						
[fph- ¹⁴ C] メタミ ホップ	0	水層	4.0	1.3	2.3	0.3	/	0.1	NA	NA	1.9		
		土壌層	95.7	90.4	3.4	ND		ND					
	3	水層	3.4	0.4	1.1	0.9		1.0	<0.1	<0.1	8.5		
		土壌層	98.2	75.9	11.1	ND		2.7					
	14	水層	7.8	0.1	0.6	3.6		3.5	0.2	0.2	5.5		
		土壌層	92.9	42.7	39.9	3.5		1.3					
	28	水層	8.0	0.1	0.6	3.9		3.4	<0.1	0.3	9.9		
		土壌層	89.7	33.1	38.7	6.0		2.0					
	60	水層	9.2	ND	0.5	5.5		3.2	0.1	1.8	15.2		
		土壌層	84.6	16.0	39.3	12.6		1.5					
	121	水層	6.0	ND	0.1	3.2		1.9	0.2	2.3	27.7		
		土壌層	84.6	4.4	42.2	10.3		ND					
	[cbz- ¹⁴ C] メタミ ホップ	0	水層	2.0	NA	/		/	NA	NA	NA	NA	1.9
			土壌層	99.4	94.3				3.3	ND			
16		水層	2.1	NA	NA		NA		<0.1	0.8	16.4		
		土壌層	95.9	52.7	23.6		3.2						
28		水層	2.2	NA	NA		NA		<0.1	1.1	25.9		
		土壌層	92.5	41.2	20.1		5.3						
60		水層	3.3	NA	NA		NA		0.1	2.5	35.2		
		土壌層	84.6	20.1	25.0		4.3						
121		水層	1.4	NA	NA		NA		<0.1	4.8	50.8		
		土壌層	85.5	5.5	25.4		3.9						

ND：検出されず NA：分析せず /：該当なし
a：未同定分解物の合計

(2) 好氣的土壤中運命試験

砂壤土（スイス）の土壤水分を最大容水量の 40～60%に調整し、[fph-¹⁴C]メタミホップ又は[cbz-¹⁴C]メタミホップを 0.4 mg/kg 乾土となるように処理し、20±2°C、暗条件下で最長 119 日間インキュベートして、好氣的土壤中運命試験が実施された。滅菌土壤区も設けられた。

各試料中の残留放射能濃度及び分解物は表 11 に示されている。

非滅菌条件において、メタミホップは経時的に分解し、処理 119 日後には、17.5～20.3%TAR に減少した。滅菌条件では処理 32 日後でも、91.4%TAR とほとんど減少しなかった。

メタミホップの推定半減期は非滅菌条件で 49.7 日、滅菌条件で 301 日と算出された。

非滅菌条件における分解物として、F、H 及び P が認められた。CO₂ は最大

17.1%TAR（処理 119 日後）認められた。（参照 2、7）

表 11 各試料中の残留放射能濃度及び分解物（%TAR）

試験系	処理後 日数(日)	抽出性	分解物				未同定 ^a	有機揮発性物質	CO ₂	抽出残渣	
			メタミ ホップ	F	H	P					
非滅菌	[fph- ¹⁴ C] メタミ ホップ	0	102	102	ND	ND	/	ND	NA	NA	1.2
		10	94.7	94.7	ND	ND		ND	0.5	0.4	9.9
		31	75.1	75.1	ND	ND		ND	0.4	1.4	22.5
		60	47.1	43.8	1.3	ND		2.0	0.6	10.2	41.4
		119	23.3	20.3	0.8	0.6		1.6	0.7	17.1	57.0
	[cbz- ¹⁴ C] メタミ ホップ	0	101	101	/	/	ND	ND	NA	NA	2.8
		10	92.7	92.7			ND	ND	<0.1	0.4	13.5
		31	71.2	71.2			ND	ND	<0.1	1.2	30.7
		60	44.9	44.9			ND	ND	<0.1	3.9	52.2
		119	18.5	17.5			0.4	0.6	<0.1	4.9	72.8
滅菌	[fph- ¹⁴ C] メタミ ホップ	0	99.9	98.0	ND	ND	/	1.9	NA	NA	1.2
		10	97.9	97.9	ND	ND		ND	<0.1	<0.1	4.5
		32	93.7	91.4	ND	ND		4.4	0.4	<0.1	7.4

ND：検出されず NA：分析せず /：該当なし
a：未同定分解物の合計

好氣的土壤におけるメタミホップの分解経路は、クロロベンゾオキサゾール環とフェノキシ環の結合部分の開裂による分解物 F 及び P の生成、その後の分解物 F から H の生成であり、最終的に CO₂ の生成及び抽出残渣に取り込まれると考えられた。

(3) 土壤吸脱着試験

[fph-¹⁴C]メタミホップを用いた、7種類の土壤 [砂壤土 2種 (①鳥取、②ドイツ)、壤土 2種 (①栃木、②ドイツ)、シルト質埴壤土 (フランス)、埴壤土 (フランス) 及びシルト質埴壤土 (フランス)]における土壤吸脱着試験が実施された。各土壤における吸着及び脱着係数は表 12 に示されている。（参照 2、8）

表 12 各土壤における吸着及び脱着係数

土壤	K _{ads,F}	K _{ads,Foc}	K ^{des} _F	K ^{des} _{Foc}
砂壤土①	153	10,200	534	35,600
砂壤土②	196	8,530	325	14,100
壤土①	217	2,860	407	5,350
壤土②	98.2	7,670	210	16,400
シルト質埴壤土	257	9,630	410	15,400

埴壤土	404	8,660	701	15,000
シルト質壤土	424	20,100	570	27,000

K_{ads_F} 及び K_{des_F} : Freundlich の吸着係数及び脱着係数

$K_{ads_{Foc}}$ 及び $K_{des_{Foc}}$: 有機炭素含有率により補正した吸着係数及び脱着係数

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

pH 4 (クエン酸緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の滅菌緩衝液に [fph-¹⁴C] メタミホップ又は [cbz-¹⁴C] メタミホップを 0.29~0.34 mg/L となるように添加し、25~50°C、暗条件下で最長 30 日間インキュベートして、加水分解試験が実施された。

予備試験として pH 7 (リン酸緩衝液) の滅菌緩衝液に [fph-¹⁴C] メタミホップを 0.342 mg/L となるように添加し、50°C、暗条件下で最長 5 日間インキュベートして、試験が実施された結果、消失半減期が 25°C で 1 年以上と算出されたことから、pH 7 における本試験は実施されなかった。

各緩衝液におけるメタミホップの推定半減期は表 13 に示されている。

メタミホップは酸性及び塩基性条件下では容易に加水分解され、主要分解物として、F 及び P が検出された。

メタミホップの主要加水分解経路は、クロロベンゾオキサゾール環とフェノキシ環の結合部分の開裂による分解物 F 及び P の生成であると考えられた。(参照 2、9)

表 13 各緩衝液における加水分解物 (%TAR) 及び推定半減期

標識体	温度 (°C)	pH	採取時期(日)	メタミホップ	F	P	その他 ^a	DT ₅₀ (日)
[fph- ¹⁴ C] メタミ ホップ	25	4	0	100	ND	/	ND	6.9
			3	69.9	22.5		1.6	
			7	49.5	47.6		ND	
			13	25.9	72.3		ND	
			20	14.3	86.5		ND	
			30	5.4	90.1		ND	
	9	0	100	ND	/	ND	70	
		3	96.7	3.7		ND		
		15	87.9	14.0		ND		
		20	82.4	18.3		ND		
		30	68.6	26.3		ND		
	40	4	0	100	ND	/	ND	1.7
			3	27.3	67.7		ND	
			7	5.4	93.4		ND	
			13	ND	97.5		ND	
20			ND	101	ND			

			30	ND	106		ND	
		9	0	100	ND	/	ND	6.9
			3	69.8	24.7		ND	
			7	46.2	48.9		ND	
			13	25.0	69.5		ND	
			20	13.4	84.4		ND	
			30	4.7	87.5		ND	
			4	0	99.2		/	
		3		13.9	85.5	ND		
		7		0.9	97.5	ND		
		15		ND	98.8	ND		
[cbz- ¹⁴ C] メタミ ホップ	50	9	0	100	/	ND	ND	1.6
			3	42.3		52.8	1.8	
			7	12.1		80.2	5.6	

ND：検出されず /：該当なし
a：未同定分解物の合計

(2) 水中光分解試験（緩衝液、自然水）

滅菌リン酸緩衝液（pH 7）及び滅菌自然水（pH 8.4）に[fph-¹⁴C]メタミホップを 0.27～0.31 mg/mL となるように添加し、23.2±0.1℃で、又は[cbz-¹⁴C]メタミホップを 0.22～0.23 mg/L となるように添加し、25.0℃で最長 13.2 日間キセノン光 [光強度：49.4 W/m²、波長：290 nm 以下及び 800 nm 以上をフィルターでカット] を照射して、水中光分解試験が実施された。暗所対照区が設けられた。

各試料中の残留放射能濃度及び分解物は表 14 に、メタミホップ及び分解物の推定半減期は表 15 に示されている。

[fph-¹⁴C]メタミホップ処理区において、メタミホップは処理直後の 97.1～97.3%TAR から光照射 10 日後には緩衝液で不検出、自然水で 1.1%TAR となり、[cbz-¹⁴C]メタミホップ処理区において、メタミホップは処理直後の 93.7～95.6%TAR から光照射 13.2 日後にはいずれの試験系においても検出されなくなった。

主要分解物として、[fph-¹⁴C]メタミホップ及び[cbz-¹⁴C]メタミホップ処理区で C、D 及び E がそれぞれ最大で 17.4%TAR（緩衝液、照射 2.2 日後）、13.4%TAR（緩衝液、照射 0.9 日後）及び 4.6%TAR（自然水、照射 7 日後）認められ、ほかに[fph-¹⁴C]メタミホップでは分解物 H、I 及び G、[cbz-¹⁴C]メタミホップでは分解物 O が認められた。

暗所対照区においては、メタミホップは照射 13 日後に緩衝液及び自然水中で 95.3 及び 92.3%TAR 残存し、分解はほとんど認められなかった。

メタミホップの主要な水中光分解経路は、①4-オキシフェノキシ基とプロピオン酸間の結合の開裂による分解物 H 及び O の生成、その後の分解物 O の 2 位へ

の分解物 H の転移による C の生成、②分解物 H の過酸化による I の生成、③クロロベンゾオキサゾール環の脱塩素による分解物 E の生成とベンゾオキサゾール環の水酸化による D の生成であり、最終的に CO₂ が生成されたと考えられた。
(参照 2、10)

表 14 各試料中の残留放射能濃度及び分解物 (%TAR)

標識体	試験区	処理後 日数 (日)	供試水	メタ ミホ ップ	分解物									
					C	D	E	H	I	G	O	その他 ^a		
[fph- ¹⁴ C] メタミ ホップ	光照射区	0	緩衝液	97.3	ND	ND	ND	ND	ND	ND	/	5.2		
			自然水	97.1	ND	ND	ND	ND	ND	ND		4.8		
		2	緩衝液	22.5	14.8	7.1	ND	6.7	9.5	6.1		27.8		
			自然水	49.0	9.2	2.8	1.3	14.3	4.1	3.3		15.4		
		7	緩衝液	1.0	5.8	0.8	0.7	12.6	10.8	8.2		54.3		
			自然水	7.7	ND	ND	4.6	23.9	4.5	7.7		42.2		
10		緩衝液	ND	1.9	ND	ND	10.3	7.4	6.0	63.0				
		自然水	1.1	ND	ND	2.2	25.8	4.3	5.2	49.7				
[cbz- ¹⁴ C] メタミ ホップ		光照射区	0	緩衝液	95.6	ND	ND	ND	/	/		/	2.1	2.3
				自然水	93.7	ND	0.8	ND					2.3	3.2
			2.2	緩衝液	24.4	17.4	10.7	ND					10.7	37.2
				自然水	34.3	12.4	2.2	1.8					8.5	37.4
	7.2		緩衝液	ND	4.9	2.8	ND	6.0			62.9			
			自然水	1.5	2.1	1.4	1.2	3.9			70.6			
	10.2		緩衝液	ND	1.1	1.7	ND	3.1			58.4			
			自然水	ND	1.1	ND	ND	2.2			66.2			
13.2	緩衝液		ND	ND	1.0	ND	1.3	48.8						
	自然水		ND	ND	ND	ND	ND	62.4						

ND：検出されず NA：分析せず /：該当なし

a：未同定分解物の合計、個々の分解物は 10%TAR 未満

表 15 メタミホップ及び分解物の推定半減期

化合物	標識体	供試水	光照射区	
			キセノン光	太陽光 ^a 換算
メタミホップ	[fph- ¹⁴ C] メタミホップ	緩衝液	1.0	6.4
		自然水	1.9	12.1
	[cbz- ¹⁴ C] メタミホップ	緩衝液	0.7	4.4
		自然水	1.6	10.2
C*	[fph- ¹⁴ C] メタミホップ 及び[cbz- ¹⁴ C] メタミホップ	緩衝液	2.3	/
		自然水	1.5	
D*	[fph- ¹⁴ C] メタミホップ 及び[cbz- ¹⁴ C] メタミホップ	緩衝液	2.4	
		自然水	0.9	

H	[fph- ¹⁴ C] メタミホップ	緩衝液	10.3
		自然水	—
I	[fph- ¹⁴ C] メタミホップ	緩衝液	7.9
		自然水	6.4
O	[cbz- ¹⁴ C] メタミホップ	緩衝液	3.6
		自然水	3.4

／：算出せず —：最終時点（10日）が最高値のため、消失半減期が求められなかった。

a：北緯 35 度（東京）、春（4~6 月）

*：推定半減期は、[fph-¹⁴C]メタミホップ及び[cbz-¹⁴C]メタミホップの平均値とした。

5. 土壌残留試験

火山灰土・軽埴土（茨城）、沖積土・軽埴土（福岡）、洪積土・埴壤土（大阪）及び洪積花崗岩系土壌・壤質砂土（福岡）を用いて、メタミホップ並びに分解物 C、D、F、H、O 及び P を分析対象化合物とした土壌残留試験が実施された。推定半減期は表 16 に示されている。（参照 2、11、12）

表 16 土壌残留試験成績

試験	濃度 ^a	土壌	推定半減期(日)					
			メタミ ホップ	メタミ ホップ+ 分解物 P	メタミ ホップ+ 分解物 F+H	メタミ ホップ+ 分解物 C+D+O+P	メタミ ホップ+ 分解物 C+D+F+H	
容器内 試験	水田 1.0 mg/kg	火山灰土・ 軽埴土	43	34	37	/	/	
		沖積土・ 軽埴土	57	55	52	/	/	
ほ場 試験	水田 270 g ai/ha (3 回)	火山灰土・ 軽埴土	43	/	/	42	40	
		洪積土・ 埴壤土	47	/	/	43	41	
	畑地	300 g ai/ha	火山灰土・ 軽埴土	約 14	/	/	約 15 日	約 15 日
		3×10 ⁵ g ai/ha	洪積花崗岩 系土壌・ 壤質砂土	約 6	/	/	約 12 日	約 18 日

a：容器内試験では純品、ほ場試験では水田で 0.9%粒剤及び畑地で 10%乳剤を使用

／：データなし

6. 作物残留試験

国内において、メタミホップ及び代謝物 H 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。

メタミホップの最大残留値は最終散布 50 日後に収穫した水稻（稲わら）の 0.428 mg/kg であった。代謝物 H の最大残留値は最終散布 50 日後に収穫した水稻（稲わら）の 0.130 mg/kg であった。

可食部（玄米）では、メタミホップは全て定量限界未満であったことから、食品中からの推定摂取量は算出されなかった。（参照 2、23～31）

7. 一般薬理試験（ラット）

メタミホップのラットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 17 に示されている。（参照 2、29、30）

表 17 一般薬理試験

試験の種類		動物種	動物数 (匹/群)	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢 神経 系	一般状態 (Irwin 変法)	Wistar Hannover ラット	雄 6	0、100、300、 1,000 (経口)	1,000	—	投与による 影響なし
呼吸 ・ 循環 器系	呼吸数、一回 換気量及び 分時換気量	Wistar Hannover ラット (麻醉下)	雄 4	0、100、300、 1,000 (十二指腸内)	1,000	—	投与による 影響なし
	血圧、心拍数 及び心電図 波形						

注) 溶媒はコーン油を用いた。
—：最小作用量を設定できなかった。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験（ラット）

メタミホップ（原体）のラットを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 18 に示されている。（参照 2、31～33）

表 18 急性毒性試験結果概要

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	
経口 ^a	SD ラット 雌雄各 3 匹	>2,000	>2,000	投与量：2,000 mg/kg 体重 雄：立毛、歩行異常、円背位及び嗜眠(投 与 30 分後～投与 8 日後) 雌：立毛(投与 30 分後～投与 1 日後)
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 ^b	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		雌雄：嗜眠及び半閉眼 死亡例なし
		>2.61	>2.61	

a：毒性等級法による評価、溶媒は 1%MC 水溶液

b：4 時間鼻部暴露

(2) 急性経口毒性試験 (ラット) (*S*異性体)

メタミホップの *S* 異性体を用いた急性経口毒性試験が実施された。結果は表 19 に示されている。(参照 2、34)

表 19 急性経口毒性試験結果概要 (*S*異性体)

物質	動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
<i>S</i> 異性体 ^a	SD ラット 雌 3 匹	/		症状及び死亡例なし

/ : 実施せず

^a : 毒性等級法による評価、溶媒は 0.5%CMC ナトリウム水溶液

(3) 急性神経毒性試験 (ラット)

Wistar Hannover ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた強制経口 (原体 : 0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重、溶媒 : コーン油) 投与による急性神経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 20 に示されている。

本試験において、1,000 mg/kg 体重投与群の雌雄で自発運動量減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 mg/kg 体重であると考えられた。明らかな急性神経毒性は認められなかった。(参照 2、35)

表 20 急性神経毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加量抑制 (投与 8 及び 14 日目) 及び 摂餌量減少 (投与 1 週目) ・ 自発運動量 (水平運動及び center time^a) 減少 (投与 1 及び 4 日目) ・ 自発運動量 (垂直運動) 減少 (投与 1 及び 4 日目) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 自発運動量 (水平運動) 減少 (投与 1 及び 11 日目) ・ 自発運動量 (垂直運動及び center time) 減少 (投与 1、4 及び 11 日目)
300 mg/kg 体重以下	毒性所見なし	毒性所見なし

^a : test box 中央 4 分の 1 にいた時間

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、ウサギの眼粘膜に対して軽度の刺激性が認められた。皮膚に対する刺激性は認められなかった。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施され、結果は陽性であった。(参照 2、36~38)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90日間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、20、100 及び 500 ppm：平均検体摂取量は表 21 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 21 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与量(ppm)		20	100	500
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.7	8.5	43.7
	雌	2.0	9.6	46.1

各投与群で認められた毒性所見は表 22 に示されている。

本試験において、100 ppm 以上投与群の雄で尿中タンパク及びケトン体増加等が、同投与群の雌で RBC、Hb 及び Ht 減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 20 ppm（雄：1.7 mg/kg 体重/日、雌：2.0 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、42）

表 22 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
500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・自発運動量(水平運動)減少 ・RBC、Hb 及び Ht 減少 ・MetHb 増加 ・Ret 増加 ・ALP、Cre 増加 ・T.Chol 減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・び慢性肝細胞肥大 ・脾髄外造血亢進 	<ul style="list-style-type: none"> ・MCHC 減少 ・MCV 増加 ・MetHb 増加 ・ALP 増加 ・T.Chol 減少 ・肝絶対及び比重量増加
100 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・血清中 Ca、無機リン減少 ・尿中タンパク及びケトン体増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・RBC、Hb 及び Ht 減少 ・Ret 増加 ・Cre 増加 ・脾髄外造血亢進
20 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 90日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、50、300 及び 1,800 ppm：平均検体摂取量は表 23 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 23 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与量(ppm)		50	300	1,800
平均検体摂取量	雄	7.4	45.0	273

(mg/kg 体重/日)	雌	9.8	59.2	344
--------------	---	-----	------	-----

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。

本試験において、300 ppm 以上投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 50 ppm (雄: 7.4 mg/kg 体重/日、雌: 9.8 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、43)

表 24 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,800 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・RBC、Hb、Ht 及び PLT 減少 ・WBC、Neu、Lym、Baso 及び Mon 増加 ・ALP、ALT 及び AST 増加 ・TP 及び Alb 増加並びに A/G 比上昇 ・血漿中 Ca 増加 ・T.Chol 減少 ・脾絶対及び比重量増加 ・肝細胞アポトーシス ・クッパー細胞色素沈着^b ・肝卵円形細胞増殖及び胆汁栓 ・肝細胞分裂活性亢進 	<ul style="list-style-type: none"> ・RBC、Hb、Ht 及び PLT 減少 ・WBC、Neu、Lym、Baso、Mon 及び LUC 増加 ・ALP、ALT、AST 及び GGT 増加 ・TP 及び Alb 増加並びに A/G 比上昇 ・血漿中 T.Bil、Cre、Ca 増加 ・TG 減少 ・卵巣絶対及び比重量減少 ・肝細胞アポトーシス ・クッパー細胞色素沈着^b ・肝卵円形細胞増殖及び胆汁栓 ・肝細胞分裂活性亢進
300 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・血漿中 K 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大^a 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び比重量増加 ・び慢性肝細胞肥大
50 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

^a: 1,800 ppm 投与群では小葉全体に肝細胞肥大が観察された。

^b: 色素の性質は特定されなかった。

(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、5、30 及び 160 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。また、0 及び 160 mg/kg 体重/日投与群では、検体投与終了後 4 週間の回復群 (一群雌雄各 4 匹) が設けられた。

各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。

本試験で認められた甲状腺の絶対及び比重量については、160 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で回復性が認められなかった。

本試験において、30 mg/kg 体重/日以上投与群雄で Ret 増加及び赤血球造血亢進が、同投与群雌で甲状腺ろ胞上皮細胞肥大及び過形成等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 5 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2、44)

表 25 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
160 mg/kg 体重/日	・ PLT 増加	・ Ret 増加

	<ul style="list-style-type: none"> • T.Bil、T.Chol、TG、PL、TP 及び Glob 増加 • 肝絶対及び比重量[§]増加 • 甲状腺絶対及び比重量増加 • 下垂体好塩基性細胞肥大[§] • 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大及び過形成[§] 	<ul style="list-style-type: none"> • T.Bil 及び PL 増加 • 甲状腺絶対及び比重量増加 • 下垂体好塩基性細胞肥大[§]
30 mg/kg 体重/日 以上	<ul style="list-style-type: none"> • Ret 増加 • 赤血球造血亢進[§](骨髓、胸骨) 	<ul style="list-style-type: none"> • PLT 増加 • 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大^a及び過形成[§] • 赤血球造血亢進^a(骨髓、胸骨)
5 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

[§] : 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

^a : 30 mg/kg 体重/日投与群においては統計学的有意差は認められなかったが、検体投与の影響と判断した。

(4) 28 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)

Wistar Hannover ラット (一群雌雄各 5 匹) を用いた経皮 (原体 : 0、100、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日、6 時間/日) 投与による 28 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。また、0 及び 1,000 mg/kg 体重/日投与群では、検体投与終了後 14 日間の回復群 (一群雌雄各 5 匹) が設けられた。

各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

本試験の 1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で認められた小葉中心性肝細胞肥大については、回復性が示された。

本試験において、500 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で T.Chol 及び PL 減少等が、雌で APTT 延長が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2、45)

表 26 28 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> • Hb 及び Ht 減少 • Ret 増加 • APTT 延長 • 肝絶対及び比重量増加 • 小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> • Hb、MCHC 及び HDW 減少 • Ret 増加[§]
500 mg/kg 体重/日 以上	<ul style="list-style-type: none"> • T.Chol 及び PL 減少 • 尿中ケトン体増加 	<ul style="list-style-type: none"> • APTT 延長
100 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

[§] : 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いたカプセル経口 (原体 : 0、1、10 及び 100 mg/kg 体重/日) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。また、0 及び

100 mg/kg 体重/日投与群では、検体投与終了後 8 週間の回復群（一群雌雄各 4 匹）が設けられた。

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、100 mg/kg 体重/日投与群の雌雄でび慢性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、46）

表 27 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
100 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ RBC、Hb 及び MCHC 減少 ・ MCV 増加 ・ Ret 増加 ・ PLT 増加 ・ T.Bil、T.Chol、TG、PL 及び AST 増加 ・ 肝及び脾絶対及び比重量増加 ・ び慢性甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 ・ 脾うっ血 ・ び慢性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ MCHC 減少 ・ MCV 増加 ・ Ret 増加 ・ PLT 増加 ・ WBC 及び Lym 増加 ・ APTT 延長 ・ T.Bil、T.Chol、TG、PL 及び ALP 増加 ・ 肝及び甲状腺絶対及び比重量増加 ・ び慢性甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 ・ び慢性肝細胞肥大
10 mg/kg 体重/日 以下	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）

Wistar Hannover ラット（主群：一群雌雄各 50 匹、12 か月中間と殺群：一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、10、100 及び 750 ppm、平均検体摂取量は表 28 参照）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。

表 28 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与量(ppm)		10	100	750
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.42	4.18	34.6
	雌	0.52	5.17	41.8

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 29、卵巣腫瘍の発生頻度は表 30 に示されている。

750 ppm 投与群で卵巣顆粒膜細胞腫（良性）の発生頻度増加が認められた。

本試験において、100 ppm 以上投与群の雌雄で腎盂鉍質沈着等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10 ppm（雄：0.42 mg/kg 体重/日、雌：0.52 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、47）

表 29-1 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見
（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
750 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制(投与 8 日以降) ・ RBC、Hb 及び Ht 減少 ・ HDW 減少 ・ PLT 減少 ・ T.Chol 及び PL 減少 ・ ALP、BUN 及び無機リン増加 ・ TP 及び Glob 減少 ・ Alb 増加及び A/G 比上昇 ・ 血漿 Ca 減少 ・ 尿中ビリルビン及びウロビリノーゲン増加 ・ 肝及び腎絶対及び比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 肝炎症細胞集簇 ・ 腎単純性尿路上皮過形成 ・ 腎毛細血管拡張症 ・ 腎リポフスチン沈着 ・ 前立腺上皮萎縮 ・ 精囊上皮萎縮 ・ 副腎束状帯限局性肥大 ・ 舌下腺萎縮 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制(投与 8 日以降) ・ RBC、Hb 及び Ht 減少 ・ MCV 及び Ret 増加 ・ ALP 及び無機リン増加 ・ 尿中ケトン体、ビリルビン及びウロビリノーゲン増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 腎外方増殖性尿路上皮過形成 ・ 腎反応性尿路上皮過形成 ・ 腎毛細血管拡張症 ・ 腎リポフスチン沈着 ・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 ・ 卵巣顆粒膜細胞過形成 ・ 子宮頸部粘膜肥厚 ・ 舌下腺萎縮 ・ 副腎球状帯限局性肥大
100 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ MCV 及び MCH 増加 ・ Ret 増加 ・ PTT 延長 ・ AST 増加 ・ 尿中ケトン体増加 ・ 腎盂鉍質沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・ AST 増加 ・ 副腎絶対及び比重量減少 ・ 腎盂鉍質沈着
10 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

表 29-2 12か月中間と殺群（1年間慢性毒性試験群）で認められた毒性所見
（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
750 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制(投与 8 日以降) ・ RBC、Hb 及び Ht 減少 ・ MCHC 及び HDW 減少 ・ PLT 減少 ・ PT 短縮 ・ T.Chol 及び PL 減少 ・ ALP、BUN 及び無機リン増加 ・ タンパク及び Glob 減少 ・ Alb 増加及び A/G 比上昇 ・ 血漿 Ca 減少 ・ 尿中ビリルビン及びウロビリノーゲン増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制(投与 8 日以降) ・ RBC、Hb 及び Ht 減少 ・ MCV 及び Ret 増加 ・ ALP 及び無機リン増加 ・ 尿中ケトン体、ビリルビン及びウロビリノーゲン増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 腎外方増殖性尿路上皮過形成 ・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大

	<ul style="list-style-type: none"> ・肝及び腎絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 	
100 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・MCV 及び MCH 増加 ・Ret 増加 ・PTT 延長 ・AST 増加 ・尿中ケトン体増加 ・腎盂鉍質沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・AST 増加 ・腎盂鉍質沈着
10 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

表 30 卵巣腫瘍の発生頻度

性別	雌			
投与群(ppm)	0	10	100	750
検査動物数	50	50	50	50
顆粒膜細胞腫(良性)	0 [#]	1	3	15 [*]

* : Fisher 直接確率検定 (p<0.01)

: Peto 検定 (p<0.0005)

(3) 18 か月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (0、50、300 及び 1,800 ppm、平均検体摂取量は表 31 参照) 投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 31 18 か月間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与量(ppm)		50	300	1,800
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	5.64	35.4	236
	雌	7.91	48.3	297

各投与群における毒性所見 (非腫瘍性病変) は表 32、肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度は表 33 に示されている。

1,800 ppm 投与群の雌雄で肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度が有意に増加した。

本試験において、300 ppm 以上投与群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に 50 ppm (雄: 5.64 mg/kg 体重/日、雌: 7.91 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、48)

(肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生機序に関しては [14. (1)~(4)] を参照)

表 32 18 か月間発がん性試験 (マウス) で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
1,800 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡率増加 ・RBC 減少 ・Mon 増加 ・Eos 減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡率増加 ・Mon 増加 ・Eos 減少 ・心臓絶対及び比重量増加

	<ul style="list-style-type: none"> ・心臓及び副腎絶対及び比重量増加 ・全身性アミロイドーシス ・心房血栓 ・変異肝細胞巣（好塩基性、明細胞性及び好酸性） ・肝ペリオーシス及び単細胞性壊死 ・肺胞組織球症 	<ul style="list-style-type: none"> ・全身性アミロイドーシス ・心房血栓 ・変異肝細胞巣（好塩基性、明細胞性及び好酸性） ・肝リンパ系細胞浸潤及びペリオーシス ・肺胞ヒアリン症及び肺胞組織球症
300 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び比重量増加 ・肝リンパ系細胞浸潤 ・肝色素沈着^a ・小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・RBC 減少 ・肝絶対[§]及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・肝色素沈着^a
50 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

[§] : 300 ppm 投与群で統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

^a : 色素の性質は特定されなかった。

表 33 肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度

性別	雄				雌			
	0	50	300	1,800	0	50	300	1,800
投与群(ppm)	0	50	300	1,800	0	50	300	1,800
検査動物数	49	50	50	46	48	50	48	48
肝細胞腺腫	4 [#]	3	6	23 [*]	0 [#]	0	1	18 [*]
肝細胞癌	2 [#]	5	6	24 [*]	0 [#]	0	1	30 [*]

* : Fisher 直接確率検定 (p<0.01)

: Peto 検定 (p<0.0005)

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 24 匹）を用いた混餌（原体：0、25、100 及び 400 ppm：平均検体摂取量は表 34 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 34 2 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与量(ppm)		25	100	400	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	1.7	7.1	28.4
		雌	2.1	8.4	33.5
	F ₁ 世代	雄	2.0	8.0	33.6
		雌	2.2	8.9	36.0

各投与群で認められた毒性所見は表 35 に示されている。

本試験において、親動物では 100 ppm 以上投与群の雄で腎盂拡張、同投与群の雌で腎絶対及び比重量増加が認められ、児動物では 100 ppm 以上投与群の雄で脾絶対及び比重量減少、400 ppm 投与群の雌で体重増加抑制等が認められたので、一般毒性に対する無毒性量は親動物の雌雄で 25 ppm (P 雄：1.7 mg/kg 体重/日、P 雌：2.1 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：2.0 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：2.2 mg/kg

体重/日)、児動物の雄で 25 ppm (P 雄 : 1.7 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 2.0 mg/kg 体重/日)、雌で 100 ppm (P 雌 : 8.4 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 8.9 mg/kg 体重/日) であると考えられた。また、400 ppm 投与群で原始卵胞数減少及び平均出生児数減少並びに 100 ppm 投与群で平均着床数減少が認められたので、繁殖能に対する無毒性量は 25 ppm (P 雄 : 1.7 mg/kg 体重/日、P 雌 : 2.1 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 2.0 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 2.2 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、49)

表 35 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 ₂		
	雄	雌	雄	雌	
親動物	400 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 肝及び腎絶対及び比重量増加 小葉中心性肝細胞肥大 腎好塩基性尿管 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制(投与 9 週～11 週及び妊娠期間) 肝絶対及び比重量増加 小葉中心性肝細胞肥大 腎移行上皮過形成及び腎盂鉍質沈着 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制及び摂餌量減少 肝及び腎絶対及び比重量増加 精巣絶対及び比重量減少 腎盂結石、腎盂拡張、腎乳頭尿管拡張、移行上皮過形成、腎盂鉍質沈着及び腎乳頭鉍質沈着 小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制及び摂餌量減少 腎絶対及び比重量増加 小葉中心性肝細胞肥大 腎盂拡張、腎乳頭尿管拡張、移行上皮過形成及び腎乳頭鉍質沈着 原始卵胞数減少
	100 ppm 以上	腎盂拡張 [§]	腎絶対及び比重量増加	100 ppm 以下 毒性所見なし	平均着床数減少
	25 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし		毒性所見なし
児動物	400 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制(哺育 14 日以降) 胸腺絶対及び比重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制(哺育 14 日以降) 胸腺及び脾絶対及び比重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制(哺育 14 日以降) 胸腺及び脾絶対及び比重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> 平均出生児数減少 体重増加抑制(哺育 14 日以降) 胸腺及び脾絶対及び比重量減少
	100 ppm 以上	脾絶対及び比重量減少	100 ppm 以下 毒性所見なし	100 ppm 以下 毒性所見なし	100 ppm 以下 毒性所見なし
	25 ppm	毒性所見なし			

§ : 400 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

(2) 発生毒性試験 (ラット) ①

Wistar Hannover ラット (一群雌 22 匹) の妊娠 6～20 日に強制経口 (原体 : 0、40、120 及び 360 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5%HPMC 水溶液) 投与して、発生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 36 に示されている。

本試験において、母動物では 360 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少が、胎児において 40 mg/kg 体重/日以上投与群で低体重が認められたので、無毒性量は母動物で 120 mg/kg 体重/日、胎児では 40 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2、50）

表 36 発生毒性試験（ラット）①で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
360 mg/kg 体重/日	・ 体重増加抑制(妊娠 6～21 日)及び摂餌量減少(妊娠 6～21 日)	
120 mg/kg 体重/日	120 mg/kg 体重/日以下	
40 mg/kg 体重/日以上	毒性所見なし	・ 低体重 ・ 骨化遅延（頭頂間骨等）

(3) 発生毒性試験（ラット）②

Wistar Hannover ラット（一群雌 22 匹）の妊娠 6～20 日に強制経口（原体：0、10 及び 120 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%HPMC 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。本試験は、発生毒性試験（ラット）① [12. (2)] において胎児動物の無毒性量が判断できなかつたため、より低用量の投与群を含んで実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 37 に示されている。

本試験において、母動物ではいずれの投与群においても検体投与の影響は認められず、胎児では 120 mg/kg 体重/日投与群で低体重（雄）及び骨化遅延（頭頂間骨等）が認められたので、無毒性量は母動物では本試験の最高用量 120 mg/kg 体重/日、胎児では 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2、51）

表 37 発生毒性試験（ラット）②で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
120 mg/kg 体重/日	120 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	・ 低体重 ・ 骨化遅延（頭頂間骨等）
10 mg/kg 体重/日		毒性所見なし

ラットを用いた発生毒性試験①及び② [12. (2) 及び(3)] は、同施設で同系統のラットを用いて実施された一連の試験であったことから、食品安全委員会農薬専門調査会は、これらを総合して評価することが適当であると判断し、ラットの発生毒性試験における無毒性量は、母動物で 120 mg/kg 体重/日、胎児で 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。

(4) 発生毒性試験（ウサギ）

ヒマラヤウサギ（一群雌 20 匹）の妊娠 6～27 日に強制経口（原体：0、30、90 及び 180 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%HPMC 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

180 mg/kg 体重/日投与群の 2 腹で複合奇形（胸郭披裂、脊椎閉鎖不全、脳ヘルニアを伴う頭部奇形、肢欠損又は形成不全、眼瞼欠損、心室中隔欠損等）を有する胎児 2 匹が認められたが、これらの所見は本系統のウサギにしばしば認められる複合奇形であり、検体投与による影響とは考えられなかった。

本試験において、母動物では 180 mg/kg 体重/日投与群で摂餌量減少（妊娠 12～18 日、21～24 日）が、同投与群の胎児で低体重が認められたので、無毒性量は、母動物及び胎児とも 90 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2、52）

1 3. 遺伝毒性試験

メタミホップ（原体）の細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた *in vivo* 小核試験が実施された。

試験結果は表 38 に示されているとおり、全て陰性であったことから、メタミホップに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 2、53～56）

表 38 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>	復帰突然変異試験 <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA/pKM101 株)	①5～5,000 µg/プレート (+/-S9) ②50～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験 マウスリンパ腫細胞 (L5178Y 3.7.2c)	①7.8～500 µg/mL (+/-S9) (3 時間処理) ②10～80 µg/mL (-S9) (24 時間処理) 7.8～600 µg/mL (+S9) (3 時間処理)	陰性
	染色体異常試験 ヒト末梢血リンパ球	①40～120 µg/mL (-S9) 39.1～156 µg/mL (+S9) (3 時間処理、16 時間培養後標 本作成) ②20～80 µg/mL (-S9) (19 時間処理後標本作成) 125～200 µg/mL (+S9) (3 時間処理、16 時間培養後標 本作成)	陰性

<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス(骨髄細胞) (一群雄各 7 匹)	500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与、24 時間後に大腿 骨骨髄採取、2,000 mg/kg 体重投 与群は 48 時間後にも大腿骨骨髄 を採取)	陰性
----------------	------	-----------------------------	---	----

注) +/-S9 : 代謝活性系存在下及び非存在下

原体の光学異性体であるメタミホップの *S* 異性体の細菌を用いた復帰突然試験が実施された。

試験結果は表 39 に示されているとおり、陰性であった。(参照 2、57)

表 39 遺伝毒性試験概要 (*S* 異性体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然 変異試験 <i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA/pKM101 株)	313~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性

14. その他の試験

(1) 肝ペルオキシゾームの増生に関する検討

マウスを用いた 18 か月間発がん性試験 [11. (3)] において、1,800 ppm 投与群の雌雄で肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度が有意に増加したことから、肝発がんのメカニズム解析として、肝ペルオキシゾームの増生に関する検討が行われた。

① 肝ペルオキシゾームの増生に及ぼす影響 (ラット)

SD ラット(一群雌 3 匹)を用いた 16 週間反復強制経口(原体:0 及び 500 mg/kg 体重/日、溶媒:1%CMC 水溶液)投与による肝ペルオキシゾーム増生に及ぼす影響が検討された。

各投与群の肝ペルオキシゾーム数は表 40 に示されている。

500 mg/kg 体重/日投与群において肝ペルオキシゾーム数の統計学的有意な増加が認められたことから、メタミホップは肝ペルオキシゾームの増生に影響を及ぼすと考えられた。(参照 2、58)

表 40 肝ペルオキシゾーム数

投与群 (mg/kg 体重/日)	0	500
ペルオキシゾーム数 ^a (平均値±標準偏差)	1.33±1.33	4.13±1.67*

^a: 電子顕微鏡で最大 7 視野を観察した。

*: t 検定 (p<0.01)

② 肝ペルオキシゾームのアシル CoA オキシダーゼ活性に及ぼす影響（ラット）

SD ラット（一群雌 4～5 匹）を用いた 4、8 及び 13 週間反復強制経口（原体：0 及び 500 mg/kg 体重/日、溶媒：1%CMC 水溶液）投与による肝ペルオキシゾームアシル CoA オキシダーゼ活性に及ぼす影響が検討された。

いずれの投与期間においても、500 mg/kg 体重/日投与群では対照群と比較して統計学的有意な肝ペルオキシゾームアシル CoA 活性の上昇が認められたことから、メタミホップは肝ペルオキシゾームのアシル CoA オキシダーゼ活性を亢進すると考えられた。（参照 2、59）

③ 肝ペルオキシゾームの増生に及ぼす影響（マウス）

ICR マウス（一群雌 3 匹）を用いた 2 週間反復強制経口（原体：0 及び 500 mg/kg 体重/日、溶媒：1%CMC 水溶液）投与による肝ペルオキシゾーム増生に及ぼす影響が検討された。

各投与群のマウスにおける肝ペルオキシゾーム数は表 41 に示されている。

500 mg/kg 体重/日投与群において肝ペルオキシゾーム数の統計学的有意な増加が認められたことから、メタミホップは肝ペルオキシゾームの増生に影響を及ぼすと考えられた。（参照 2、60）

表 41 マウスにおける肝ペルオキシゾーム数

投与群 (mg/kg 体重/日)	0	500
ペルオキシゾーム数 ^a (平均値±標準偏差)	0.40±0.51	6.60±3.02*

^a：電子顕微鏡で最大 6 視野を観察した。

*：t 検定 (p<0.01)

(2) 肝細胞増殖性に関する検討（マウス）

ICR マウス（一群雄 3 匹、雌 4 匹）を用いた 2 週間反復強制経口（原体：0、50 及び 500 mg/kg 体重/日、溶媒：1%CMC 水溶液）投与による肝細胞増殖性誘発作用が検討された。

検体投与 2 週間後、肝臓切片を作成し、BrdU 及び PCNA による免疫染色が行われた。

肝 BrdU 及び PCNA 陽性細胞数は表 42 に示されている。

500 mg/kg 体重/日投与群の雄及び 50 mg/kg 体重/日以上投与群の雌において、肝 BrdU 及び PCNA 陽性細胞数ともに、統計学的有意な増加が認められたことから、メタミホップは肝細胞増殖活性を誘発すると考えられた。（参照 2、61）

表 42 肝 BrdU 及び PCNA 陽性細胞数

投与群	0	50	500
-----	---	----	-----

(mg/kg体重日)						
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
検査動物数	3	3	3	4	3	2
BrdU 陽性細胞数 ^a	2.11±1.84	3.61±2.66	0.78±0.88	9.46±5.55**	4.11±2.17**	7.25±8.14*
PCNA 陽性細胞数 ^b	1.77±1.41	2.03±2.19	1.30±1.47	6.35±4.24**	4.50±2.98**	9.30±5.60**

^a : 光学顕微鏡で 6 視野を観察した。

^b : 光学顕微鏡で 10 視野を観察した。

* : t 検定 (p<0.05) 、 ** : t 検定 (p<0.01)

以上の結果から、メタミホップはラット及びマウス肝臓のペルオキシゾームの増生を誘発し、肝細胞の増殖性を活性化することが示された。マウスを用いた 18 か月間発がん性試験 [11. (3)] における肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生は、実施された遺伝毒性試験の結果からは、直接的な遺伝毒性メカニズムによるものとは考え難く、肝臓のペルオキシゾームの増生及び肝細胞の増殖性との関連性があると考えられた。

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「メタミホップ」の食品健康影響評価を実施した。

¹⁴C で標識されたメタミホップのラットを用いた動物体内運命試験の結果、低用量単回経口及び静脈内投与試験で得られた $AUC_{0-\infty}$ から少なくとも 75.6% と算出された。投与放射能の排泄は速やかで、投与 96 時間以内に 86.9~93.4% TAR が尿及び糞中に排泄され、主に尿中に排泄された。尿中に未変化のメタミホップは検出されず、代謝物 F、J、K、L、M、Q 及び R が認められた。糞中では未変化のメタミホップのほか代謝物 B、F、J、K、N、O、P、Q 及び R が認められた。

¹⁴C で標識されたメタミホップの植物体内運命試験の結果、主な成分として未変化のメタミホップが認められたほか、水稻の稲わらで代謝物 F、H 及び P、もみ殻で代謝物 F、H 及び P、玄米で代謝物 N が認められたが、いずれも 10% TRR 未満であった。

メタミホップ及び代謝物 H を分析対象化合物とした国内における作物残留試験の結果、メタミホップ及び代謝物 H の最大残留値は水稻（稲わら）の 0.428 mg/kg 及び 0.130 mg/kg であった。可食部（玄米）では、メタミホップは全て定量限界未満であった。

各種毒性試験結果から、メタミホップ投与による影響は、主に体重（増加抑制）、血液（貧血等）、肝臓（肝細胞肥大等）、腎臓（尿路上皮過形成、腎盂鉍質沈着等：ラット）及び甲状腺（ろ胞上皮細胞肥大）に認められた。催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験において、雌で卵巣顆粒膜細胞腫（良性）、マウスを用いた 18 か月間発がん性試験において、雌雄で肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度がそれぞれ有意に増加したが、腫瘍の発生機序はいずれも遺伝毒性メカニズムによるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

ラットを用いた 2 世代繁殖試験において、原始卵胞数、平均着床数及び平均出生児数減少が認められた。

各種試験結果から農産物中の暴露評価対象物質をメタミホップ（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表 43 に、単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性影響等は表 44 に示されている。

食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 0.42 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.0042 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

また、メタミホップの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた発生毒性試験①の 120 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 1.2 mg/kg 体重を急

性参照用量（ARfD）と設定した。なお、ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験及び 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験において MetHb 濃度の上昇が認められたが、ラットを用いた動物体内運命試験において血球への結合は投与 24 時間以降に生じていることから、食品安全委員会農薬専門調査会は単回投与により生ずる可能性はないと判断した。

ADI	0.0042 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験/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)	0.42 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	1.2 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	発生毒性試験①
(動物種)	ラット
(期間)	妊娠 6～20 日
(投与方法)	強制経口投与
(無毒性量)	120 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

参考

<環境省、2010 年>

非食用 ADI	0.0042 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験/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)	0.42 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

(参照 62)

表 43 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 ¹⁾
ラット	90日間亜急性毒性試験	0、20、100、500 ppm 雄：0、1.7、8.5、43.7 雌：0、2.0、9.6、46.1	雄：1.7 雌：2.0	雄：8.5 雌：9.6	雄：尿中タンパク及びケトン体増加等 雌：RBC、Hb及びHt減少
	2年間慢性毒性/発がん性併合試験	0、10、100、750 ppm 雄：0、0.42、4.18、34.6 雌：0、0.52、5.17、41.8	雄：0.42 雌：0.52	雄：4.18 雌：5.17	雌雄：腎盂鉍質沈着等 (雌：卵巣顆粒膜細胞腫(良性))
	2世代繁殖試験	0、25、100、400 ppm P雄：0、1.7、7.1、28.4 P雌：0、2.1、8.4、33.5 F ₁ 雄：0、2.0、8.0、33.6 F ₁ 雌：0、2.2、8.9、36.0	親動物 P雄：1.7 P雌：2.1 F ₁ 雄：2.0 F ₁ 雌：2.2	親動物 P雄：7.1 P雌：8.4 F ₁ 雄：8.0 F ₁ 雌：8.9	親動物 雄：腎盂拡張 雌：腎絶対及び比重量増加等
			児動物 P雄：1.7 P雌：8.4 F ₁ 雄：2.0 F ₁ 雌：8.9	児動物 P雄：7.1 P雌：33.5 F ₁ 雄：8.0 F ₁ 雌：36.0	児動物 雄：脾絶対及び比重量減少 雌：体重増加抑制等
			繁殖能 P雄：1.7 P雌：2.1 F ₁ 雄：2.0 F ₁ 雌：2.2	繁殖能 P雄：7.1 P雌：8.4 F ₁ 雄：8.0 F ₁ 雌：8.9	
	発生毒性試験①	0、40、120、360	母動物：120 胎児：-	母動物：360 胎児：40	母動物：体重増加抑制及び摂餌量減少 胎児：低体重 (催奇形性は認められない)
発生毒性試験②	0、10、120	母動物：120 胎児：10	母動物：- 胎児：120	母動物：毒性所見なし 胎児：低体重(雄) (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)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 ¹⁾
	発生毒性試験①と②の総合評価		母動物：120 胎児：10	母動物：360 胎児：40	(催奇形性は認められない)
マウス	90日間亜急性毒性試験	0、50、300、1,800 ppm 雄：0、7.4、45.0、273 雌：0、9.8、59.2、344	雄：7.4 雌：9.8	雄：45.0 雌：59.2	雌雄：肝絶対及び比重量増加等
	18か月発がん性試験	0、50、300、1,800 ppm 雄：0、5.64、35.4、236 雌：0、7.91、48.3、297	雄：5.64 雌：7.91	雄：35.4 雌：48.3	雌雄：小葉中心性肝細胞肥大等 (雌雄：肝細胞腺腫及び肝細胞癌)
ウサギ	発生毒性試験	0、30、90、180	母動物：90 胎児：90	母動物：180 胎児：180	母動物：摂餌量減少 胎児：低体重
イヌ	90日間亜急性毒性試験	0、5、30、160	雌雄：5	雌雄：30	雄：Ret 増加及び赤血球造血亢進 雌：甲状腺ろ胞上皮細胞肥大及び過形成等
	1年間慢性毒性試験	0、1、10、100	雌雄：10	雌雄：100	雌雄：び慢性肝細胞肥大等
ADI			NOAEL：0.42 SF：100 ADI：0.0042		
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		

ADI：一日摂取許容量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

－：無毒性量又は最小毒性量は設定できなかった。

¹⁾：備考欄には最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

表 44 単回経口投与等により生ずると考えられる毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に 関連するエンドポイント ¹⁾ (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	急性毒性試験	2,000	雌雄：－ 雄：立毛、歩行異常、円背位及び嗜眠(投 与 30 分後～投与 8 日後) 雌：立毛(投与 30 分後～投与 1 日後)
	急性神経毒性 試験	0、100、300、1,000	雌雄：300 雌雄：自発運動量減少
	発生毒性試験 ①	0、40、120、360	母動物：120 母動物：体重増加抑制(妊娠 6～21 日)及 び摂餌量減少(妊娠 6～21 日)
ARfD			NOAEL：120 SF：100 ARfD：1.2
ARfD 設定根拠資料			ラット発生毒性試験①

ARfD：急性参照用量

¹⁾ 最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

－：最小毒性量は設定できない。

<別紙 1：代謝物/分解物略称>

記号	略称	化学名
B	Met.5	(<i>R</i>)-2-[4-(6-クロロ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イルオキシ)フェノキシ]-2'-フルオロプロピオンアニリド
C	メタミホップ -isomer	(<i>R</i>)-2-[3-(6-クロロ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イルオキシ)-6-ヒドロキシフェニル]-2'-フルオロ- <i>N</i> -メチルプロピオンアニリド
D	OH-メタミホップ	(<i>R</i>)-2-[4-(6-ヒドロキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イルオキシ)フェノキシ]-2'-フルオロ- <i>N</i> -メチルプロピオンアニリド
E	Dechlorinated メタミホップ	(<i>R</i>)-2-[4-(1,3-ベンゾオキサゾール-2-イルオキシ)フェノキシ]-2'-フルオロ- <i>N</i> -メチルプロピオンアニリド
F	HPFMPA	(<i>R</i>)-2-(4-ヒドロキシフェノキシ)-2'-フルオロ- <i>N</i> -メチルプロピオンアニリド
G	HPFMPA isomer	2-(2,5-ジヒドロキシフェニル)-2'-フルオロ- <i>N</i> -メチルプロピオンアニリド
H	HFMPA	2-ヒドロキシ-2'-フルオロ- <i>N</i> -メチルプロピオンアニリド
I	HFMPA peroxide	2-ヒドロキシペルオキシ-2'-フルオロ- <i>N</i> -メチルプロピオンアニリド
J	Met.3	2'-フルオロ-4'-ヒドロキシアセトアニリド
K	Met.1	4-(アセチルアミノ)-3-フルオロフェニル=水素=スルファート
L	Met.4	4-(アセチルアミノ)-3-フルオロフェノキシグルクロニド
M	Met.2	4-アミノ-3-フルオロフェニル=水素=スルファート
N	FPA	(<i>R</i>)-2-[4-(6-クロロ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イルオキシ)フェノキシ]プロピオン酸
O	6-CBOP	4-(6-クロロ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イルオキシ)フェノール
P	6-CBO	6-クロロ-1,3-ベンゾオキサゾール-2(3H)-オン
Q	Met.7	2-(アセチルアミノ)-3-[(6-クロロ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)チオ]プロピオン酸
R	Met.6	6-クロロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-4-イル=水素=スルファート
S	—	2-フルオロアニリン

<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 (active ingredient)
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
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)]
AUC	薬物濃度曲線下面積
Baso	好塩基球数
BrdU	5-ブロモ-2'-デオキシウリジン
BUN	血液尿素窒素
Ca	カルシウム
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
Cre	クレアチニン
DT ₅₀	推定半減期
Eos	好酸球数
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
Glu	グルコース (血糖)
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
HDW	ヘモグロビン濃度分布幅
HPLC	高速液体クロマトグラフ
HPMC	ヒドロキシプロピルメチルセルロース
Ht	ヘマトクリット値 [=血中血球容積 (PCV)]
K	カリウム
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
LUC	大型非染色球数
Lym	リンパ球数
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
MCV	平均赤血球容積
MetHb	メトヘモグロビン量

略称	名称
Mon	単球数
Neu	好中球数
PCNA	増殖性細胞核抗原
PHI	最終使用から収穫までの日数
PL	リン脂質
PLT	血小板数
PT	プロトロンビン時間
PTT	部分トロンボプラスチン時間
RBC	赤血球数
RDW	赤血球分布幅
Ret	網状赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与（処理）放射能
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
TLC	薄層クロマトグラフ
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
Ure	尿素
WBC	白血球数

<別紙 3 : 作物残留試験成績>

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					メタミホップ			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
水稲 (玄米) 平成 18 年度	1	135 GR	3	29*	<0.005	<0.005	<0.002	<0.002
			3	40*	<0.005	<0.005	<0.002	<0.002
			3	47*	<0.005	<0.005	<0.002	<0.002
	1		3	30*	<0.005	<0.005	<0.002	<0.002
			3	40*	<0.005	<0.005	<0.002	<0.002
			3	50	<0.005	<0.005	<0.002	<0.002
水稲 (稲わら) 平成 18 年度	1	135 GR	3	29*	0.41	0.40	0.388	0.376
			3	40*	0.30	0.29	0.544	0.542
			3	47*	0.09	0.09	0.128	0.122
	1		3	30*	0.13	0.12	0.458	0.448
			3	40*	0.06	0.06	0.147	0.142
			3	50	<0.04	<0.04	0.006	0.006
水稲 (玄米) 平成 18 年度	1	135 GR + 99 ^{EC} ×2	3	29*	0.029	0.028	0.029	0.029
			3	40*	0.022	0.021	0.017	0.016
			3	47*	<0.005	<0.005	0.002	0.002
	1		3	30*	<0.005	<0.005	<0.002	<0.002
			3	40*	<0.005	<0.005	<0.002	<0.002
			3	50	<0.005	<0.005	<0.002	<0.002
水稲 (稲わら) 平成 18 年度	1	135 GR + 99 ^{EC} ×2	3	29*	2.28	2.24	2.39	2.34
			3	40*	1.13	1.10	0.968	0.960
			3	47*	0.63	0.60	0.741	0.736
	1		3	30*	0.98	0.96	1.33	1.32
			3	40*	0.62	0.60	0.459	0.448
			3	50	0.17	0.16	0.428	0.417

注) ・ ai : 有効成分量 GR : 粒剤 (有効成分 0.9%) EC : 乳剤 (有効成分 3.3%)
 ・ データが定量限界未満の場合は定量限界値に<を付して記載した (メタミホップ換算値)。
 ・ 農薬の使用量、希釈倍数及び使用時期が申請された使用方法と異なる場合、該当箇所に*を付した。

<代謝物 H>

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					代謝物 H			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
水稲 (玄米) 平成 18 年度	1	135 GR	3	29*	<0.012	<0.012	<0.005	<0.005
			3	40*	<0.012	<0.012	<0.005	<0.005
			3	47*	<0.012	<0.012	<0.005	<0.005
	1		3	30*	<0.012	<0.012	<0.005	<0.005
			3	40*	<0.012	<0.012	<0.005	<0.005
			3	50	<0.012	<0.012	<0.005	<0.005
水稲 (稲わら) 平成 18 年度	1	135 GR	3	29*	<0.09	<0.09	0.074	0.073
			3	40*	<0.09	<0.09	0.103	0.102
			3	47*	<0.09	<0.09	0.081	0.078
	1		3	30*	<0.09	<0.09	0.058	0.057
			3	40*	<0.09	<0.09	0.056	0.056
			3	50	<0.09	<0.09	0.036	0.035
水稲 (玄米) 平成 18 年度	1	135 GR + 99 ^{EC} ×2	3	29*	<0.012	<0.012	<0.005	<0.005
			3	40*	<0.012	<0.012	<0.005	<0.005
			3	47*	<0.012	<0.012	<0.005	<0.005
	1		3	30*	<0.012	<0.012	<0.005	<0.005
			3	40*	<0.012	<0.012	<0.005	<0.005
			3	50	<0.012	<0.012	<0.005	<0.005
水稲 (稲わら) 平成 18 年度	1	135 GR + 99 ^{EC} ×2	3	29*	0.27	0.26	0.320	0.316
			3	40*	0.20	0.19	0.184	0.182
			3	47*	0.18	0.17	0.121	0.120
	1		3	30*	0.18	0.17	0.273	0.271
			3	40*	0.13	0.13	0.148	0.147
			3	50	<0.09	<0.09	0.130	0.130

注) ・ ai : 有効成分量 GR : 粒剤 (有効成分 0.9%) EC : 乳剤 (有効成分 3.3%)
 ・ データが定量限界未満の場合は定量限界値に<を付して記載した (メタミホップ換算値)。
 ・ 農薬の使用量、希釈倍数及び使用時期が申請された使用方法と異なる場合、該当箇所に*を付した。

<参照>

1. 食品健康影響評価について（平成 27 年 2 月 13 日付け厚生労働省発食安第 0213 第 3 号）
2. 農薬抄録 メタミホップ（除草剤）（2012 年）：住商アグロインターナショナル株式会社、科研製薬株式会社、一部公表
3. ¹⁴C-METAMIFOP : Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion after Single Oral, Single Intravenous and Repeated Oral Administration to the Rats (GLP 対応) : RCC Ltd、2006 年、未公表
4. ¹⁴C-METAMIFOP : Plant Metabolism in Rice (GLP 対応) : RCC Ltd、2006 年、未公表
5. Metamifop: Metabolism of [¹⁴C]Metamifop in Rice (GLP 対応) : Harlan Laboratories Ltd.、2014 年、未公表
6. Paddy Soil Metabolism of ¹⁴C-METAMIFOP under Laboratory Conditions (GLP 対応) : RCC Ltd、2006 年、未公表
7. ¹⁴C-METAMIFOP: Degradation and Metabolism in One Soil Incubated under Aerobic Conditions (GLP 対応) : Harlan Laboratories Ltd.、2008 年、未公表
8. Adsorption/Desorption of ¹⁴C-METAMIFOP on Soils (GLP 対応) : RCC Ltd、2004 年、未公表
9. ¹⁴C-METAMIFOP : Hydrolysis at Three Different pH Values (GLP 対応) : RCC Ltd、2006 年、未公表
10. Aqueous Photolysis of ¹⁴C-METAMIFOP and Determination of the Quantum Yield (GLP 対応) : RCC Ltd、2006 年、未公表
11. 土壌残留分析結果報告書（水田状態の容器内試験）：株式会社化学分析コンサルタント、2007 年、未公表
12. 土壌残留分析結果報告書（水田状態のほ場試験）：株式会社化学分析コンサルタント、2007 年、未公表
13. 作物残留分析結果報告書 メタミホップ 0.9%粒剤（玄米）：一般財団法人残留農薬研究所、2006 年、未公表
14. 作物残留分析結果報告書 メタミホップ 0.9%粒剤（稲わら）：一般財団法人残留農薬研究所、2006 年、未公表
15. 作物残留分析結果報告書 メタミホップ 0.9%粒剤（玄米）：株式会社化学分析コンサルタント、2007 年、未公表
16. 作物残留分析結果報告書 メタミホップ 0.9%粒剤（稲わら）：株式会社化学分析コンサルタント、2007 年、未公表
17. 作物残留分析結果報告書 メタミホップ 0.9%粒剤、3.3%乳剤（玄米）：一般財団法人残留農薬研究所、2006 年、未公表
18. 作物残留分析結果報告書 メタミホップ 0.9%粒剤、3.3%乳剤（稲わら）：一般財団法人残留農薬研究所、2006 年、未公表

19. 作物残留分析結果報告書 メタミホップ 0.9%粒剤、3.3%乳剤（玄米）：株式会社化学分析コンサルタント、2007年、未公表
20. 作物残留分析結果報告書 メタミホップ 0.9%粒剤、3.3%乳剤（稲わら）：株式会社化学分析コンサルタント、2007年、未公表
21. 作物残留分析結果報告書（代謝物）メタミホップ 0.9%粒剤（玄米）：一般財団法人残留農薬研究所、2006年、未公表
22. 作物残留分析結果報告書（代謝物）メタミホップ 0.9%粒剤（稲わら）：一般財団法人残留農薬研究所、2006年、未公表
23. 作物残留分析結果報告書（代謝物）メタミホップ 0.9%粒剤（玄米）：株式会社化学分析コンサルタント、2007年、未公表
24. 作物残留分析結果報告書（代謝物）メタミホップ 0.9%粒剤（稲わら）：株式会社化学分析コンサルタント、2007年、未公表
25. 作物残留分析結果報告書（代謝物）メタミホップ 0.9%粒剤、3.3%乳剤（玄米）：一般財団法人残留農薬研究所、2006年、未公表
26. 作物残留分析結果報告書（代謝物）メタミホップ 0.9%粒剤、3.3%乳剤（稲わら）：一般財団法人残留農薬研究所、2006年、未公表
27. 作物残留分析結果報告書（代謝物）メタミホップ 0.9%粒剤、3.3%乳剤（玄米）：株式会社化学分析コンサルタント、2007年、未公表
28. 作物残留分析結果報告書（代謝物）メタミホップ 0.9%粒剤、3.3%乳剤（稲わら）：株式会社化学分析コンサルタント、2007年、未公表
29. Metamifop Technical : Modified Irwin Screen Test in the Rat (GLP 対応) : RCC Ltd、2006年、未公表
30. Metamifop Technical : Effect on the Cardiovascular and Respiratory Systems in the Anaesthetized Rat (GLP 対応) : RCC Ltd、2006年、未公表
31. METAMIFOP: Acute Oral Toxicity to the Rat(Acute toxic class method) (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd.、2002年、未公表
32. METAMIFOP: Acute Dermal Toxicity to the Rat (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd.、2002年、未公表
33. METAMIFOP Technical Grade: Acute(Four-hour) Inhalation Study in Rats (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd.、2003年、未公表
34. (S)-Metamifop のラットを用いる急性経口投与毒性試験（毒性等級法）（GLP 対応）：Biototech Co., Ltd.、2009年、未公表
35. METAMIFOP Technical: Acute Oral Neurotoxicity(Gavage) Study in Rats (GLP 対応) : RCC Ltd.、2005年、未公表
36. METAMIFOP: Skin Irritation to the Rabbit (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd.、2002年、未公表
37. METAMIFOP: Eye Irritation to the Rabbit (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd.、2003年、未公表

38. METAMIFOP: Skin Sensitization to the Guinea-Pig (Magnusson & Kligman Method) (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd.、2003 年、未公表
39. METAMIFOP(ISO): Preliminary Study by Dietary Administration to Han Wistar Rats for 4 Weeks (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd.、2003 年、未公表
40. METAMIFOP(ISO): Preliminary Study by Dietary Administration to CD-1 Mice for 4 Weeks (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd.、2003 年、未公表
41. METAMIFOP : 4-Week Oral (Gapsule) Toxicity Study in the Dog (GLP 対応) : RCC Ltd.、2005 年、未公表
42. METAMIFOP(ISO): Toxicity Study by Dietary Administration to Han Wistar Rats for 13 Weeks (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd.、2003 年、未公表
43. METAMIFOP(ISO): Preliminary Study by Dietary Administration to CD-1 Mice for 13 Weeks (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd.、2003 年、未公表
44. METAMIFOP : 13-Week Oral (Gapsule) Toxicity Study in the Dog (GLP 対応) : RCC Ltd.、2005 年、未公表
45. METAMIFOP Technical: 28-Day Dermal Toxicity (Semi-Occlusive) Study in the Wistar Rat (GLP 対応) : RCC Ltd.、2005 年、未公表
46. METAMIFOP : 52-Week Oral (Gapsule) Toxicity Study in the Dog (GLP 対応) : RCC Ltd.、2006 年、未公表
47. METAMIFOP : 104-Week Combined Chronic and Oncogenicity (Feeding) Study in the Rat (GLP 対応) : RCC Ltd.、2006 年、未公表
48. METAMIFOP : 78-Week Oncogenicity (Feeding) Study in the CD-1 Mouse (GLP 対応) : RCC Ltd.、2006 年、未公表
49. METAMIFOP : Two-Generation Toxicity Study in the Han Wistar Rat (GLP 対応) : RCC Ltd.、2006 年、未公表
50. METAMIFOP : Prenatal Developmental Toxicity Study in the Han Wistar Rat (GLP 対応) : RCC Ltd.、2004 年、未公表
51. METAMIFOP : Supplementary Prenatal Developmental Toxicity Study in the Han Wistar Rat (GLP 対応) : RCC Ltd.、2006 年、未公表
52. METAMIFOP : Prenatal Developmental Toxicity Study in the Himalayan Rabbit (GLP 対応) : RCC Ltd.、2006 年、未公表
53. METAMIFOP: Bacterial Reverse Mutation Test (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd.、2002 年、未公表
54. METAMIFOP: Mammalian Cell Mutation Assay (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd.、2003 年、未公表

55. METAMIFOP : *In Vitro* Mammalian Chromosome Aberration Test in Human Lymphocytes (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd.、2003 年、未公表
56. METAMIFOP : Mouse Micronucleus Test (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd.、2003 年、未公表
57. (S)-Metamifop の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Biototech Co., Ltd.、2009 年、未公表
58. Histological Examination on Rat Liver after Subacute Exposure to Metamifop by Gavage –TEM(Transmission Electron Microscopy) Test- (非 GLP 対応) : Dongbu Advanced Research Institute、2007 年、未公表
59. Effect of Metamifop on Peroxisomal Acyl-CoA Oxidase Activity in Rat Liver (非 GLP 対応) : Dongbu Advanced Research Institute、2007 年、未公表
60. Histological Examination on ICR Mouse Liver after Subacute Exposure to Metamifop by Gavage –TEM(Transmission Electron Microscopy) Test- (非 GLP 対応) : Dongbu Advanced Research Institute、2007 年、未公表
61. Evaluation of Cell Proliferation in Mice Tissue with BrdU and PCNA Immunohistochemistry(非 GLP 対応) :Dongbu Advanced Research Institute、2007 年、未公表
62. 平成 22 年 11 月 19 日 中央環境審議会土壌農薬部会農薬小委員会 (第 23 回) 資料：水質汚濁に係る農薬登録保留基準の設定に関する安全性評価資料 メタミホップ