

(案)

農薬評価書

メトミノストロビン

(第2版)

2021年6月

食品安全委員会農薬第五専門調査会

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.....	4
○ 食品安全委員会農薬第五専門調査会専門委員名簿.....	4
○ 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.....	8
1. 動物体内運命試験.....	8
(1) 吸収.....	8
(2) 分布.....	9
(3) 代謝.....	11
(4) 排泄.....	13
2. 植物体内運命試験.....	14
3. 土壌中運命試験.....	15
(1) 好氣的湛水土壌中運命試験.....	15
(2) 好氣的土壌中運命試験.....	15
(3) 嫌氣的湛水土壌中運命試験.....	16
(4) 土壌吸着試験.....	16
4. 水中運命試験.....	16
(1) 加水分解試験.....	16
(2) 水中光分解試験①.....	17
(3) 水中光分解試験②.....	17
(4) 水中光分解試験③.....	17
5. 土壌残留試験.....	18
6. 作物等残留試験.....	19
(1) 作物残留試験.....	19
(2) 乳汁移行試験.....	20

(3) 魚介類における最大推定残留値	20
(4) 推定摂取量	20
7. 一般薬理試験	21
8. 急性毒性試験	23
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	25
10. 亜急性毒性試験	26
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	26
(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)	27
(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	28
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	29
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	29
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	30
(3) 18か月間発がん性試験(マウス)	31
12. 生殖発生毒性試験	32
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	32
(2) 発生毒性試験(ラット)	33
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	34
13. 遺伝毒性試験	35
14. その他の試験	37
(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	37
(2) 肝薬物代謝酵素誘導試験(ラット)	37
(3) ラットを用いたLGL白血病プロモーション作用検討試験<参考資料>	38
(4) 血漿中AST、ALT及びALP活性に及ぼす影響(<i>in vitro</i>)	39
(5) 性ホルモン受容体結合試験(<i>in vitro</i>)	39
(6) 甲状腺ホルモン及びUGT活性に及ぼす影響検討試験	39
(7) 免疫毒性試験(ラット)	40
(8) 解毒試験(ウサギ)	41
III. 食品健康影響評価	43
・別紙1: 代謝物/分解物/原体混在物略称	48
・別紙2: 検査値等略称	49
・別紙3: 作物残留試験	51
・参照	55

<審議の経緯>

－第1版関係－

- 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 農林水産省から厚生労働省へ魚介類への基準値設定依頼
2008年 12月 9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）
2009年 3月 11日 第23回農薬専門調査会確認評価第一部会
2009年 12月 8日 第58回農薬専門調査会幹事会
2010年 1月 14日 第316回食品安全委員会（報告）
2010年 1月 14日 から2月12日まで 国民からの意見・情報の募集
2010年 3月 2日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2010年 3月 4日 第322回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照5）
2011年 3月 28日 残留農薬基準告示（参照6）

－第2版関係－

- 2020年 8月 4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：マンゴー）
2021年 2月 9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0209第7号）、関係書類の接受（参照7～12）
2021年 2月 16日 第805回食品安全委員会（要請事項説明）
2021年 5月 20日 第8回農薬第五専門調査会
2021年 6月 15日 第820回食品安全委員会（報告）

<食品安全委員会委員名簿>

(2009年6月30日まで)	(2011年1月6日まで)	(2018年7月1日から)
見上 彪（委員長）	小泉直子（委員長）	佐藤 洋（委員長）
小泉直子（委員長代理）	見上 彪（委員長代理*）	山本茂貴（委員長代理）
長尾 拓	長尾 拓	川西 徹
野村一正	野村一正	吉田 緑
畑江敬子	畑江敬子	香西みどり
廣瀬雅雄	廣瀬雅雄	堀口逸子
本間清一	村田容常	吉田 充

*：2009年7月9日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2010年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)	佐々木有	平塚 明
林 真 (座長代理)	代田眞理子	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	本間正充
泉 啓介	津田修治	松本清司
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

<食品安全委員会農薬第五専門調査会専門委員名簿>

(2020年4月1日から)

本間正充 (座長)	加藤美紀	西川秋佳
代田眞理子 (座長代理)	久米利明	根岸友恵
乾 秀之	高橋祐次	美谷島克宏
宇田川潤	玉井郁巳	

<第8回農薬第五専門調査会専門参考人名簿>

川口博明 (北里大学獣医学部獣医病理学研究室教授)

與語靖洋 (公益財団法人日本植物調節剤研究協会技術顧問)

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、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。第2版の改訂に当たっては、厚生労働省から、土壌残留試験及び作物残留試験（マンゴー）の成績等が新たに追加された。

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）、作物等残留、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。繁殖能に対する影響、遺伝毒性及び免疫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、肝細胞腺腫及びLGL白血病の発生頻度増加が認められた。これらの腫瘍については、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

また、LGL白血病については、Fischerラットには好発するが、LGL白血病はヒトでは稀であり、腫瘍の特性もラットと大きく異なることから、同腫瘍の増加はヒトへの外挿性は極めて低いものと考えられた。

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、農産物及び魚介類中のばく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1.6 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0.016 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量（ADI）と設定した。

また、メトミノストロビン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又は最小毒性量のうち最小値は、マウス及びウサギを用いた一般薬理試験の無毒性量78.1 mg/kg 体重であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.78 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

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

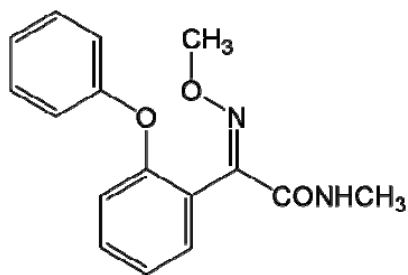
4. 分子式



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、塩野義製薬株式会社（現バイエルクロップサイエンス株式会社）により開発されたストロビルリン系殺菌剤であり、糸状菌のミトコンドリア呼吸鎖複合体Ⅲにおける電子伝達系を阻害することにより、孢子発芽遅延、孢子発芽以降の宿主への侵入阻止等の作用を示すことが確認されている。

日本では1998年8月に初回農薬登録された。海外では、ブラジル、タイ、ケニア等で登録されている。

第2版では、農薬取締法に基づく農薬登録申請（適用拡大：マンゴー）がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

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（以下 [II. 1～4] において「 ^{14}C -メトミノストロビン」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）からメトミノストロビンの濃度（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/原体混在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

① 血中濃度推移

Fischer ラット（一群雌雄各 3 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。）若しくは 100 mg/kg 体重（以下 [1.] において「高用量」という。）で単回経口投与し、低用量で 14 日間反復経口投与し、又は 0.25 mg/kg 体重で単回静脈内投与して、血中濃度推移について検討された。

血漿及び全血中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

血漿中放射能は、腸肝循環の影響により 2 番目のピークが投与 4 時間後に現れ、減衰は多相的に起こった。血漿中放射能は、雄では投与 96 時間後、雌では投与 168 時間後まで検出された。（参照 2、8）

表 1 血漿及び全血中薬物動態学的パラメータ

	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/日 反復経口		0.25 mg/kg 体重 単回静脈内	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
血漿	$T_{\max}(\text{hr})$	0.5	1	3	12	1	0.5	0.08	0.08
	$C_{\max}(\mu\text{g/mL})$	0.55	1.1	16.4	17.0	0.78	1.9	0.12	0.16
	AUC_{168} ($\text{hr} \cdot \mu\text{g/mL}$)	10.3	20.8	284	585	22.4	38.4	0.50	0.63
	$T_{1/2}(\text{hr})$	—	—	21.8	—	—	—	20.7	18.1
全血	$T_{\max}(\text{hr})$	0.5	1	3	1	1	0.5	0.08	0.08
	$C_{\max}(\mu\text{g/mL})$	0.52	0.96	18.3	17.2	0.73	1.6	0.13	0.16
	AUC_{168} ($\text{hr} \cdot \mu\text{g/mL}$)	9.6	15.7	355	531	38.4	41.9	0.46	0.62
	$T_{1/2}(\text{hr})$	—	—	—	—	—	—	—	—

—：算出されず

② 吸収率

胆汁中排泄試験 [1.(4)②] における尿（ケージ洗浄液を含む）及び胆

汁中排泄率並びにカーカス¹中放射能の合計から、投与後 48 時間のメトミノストロビンの体内吸収率は、89.4%～93.7%と算出された。

(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若しくは高用量で単回経口投与し、又は低用量で 14 日間反復経口投与して、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織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、肝臓、腎臓及び包皮腺（雄）又は陰核腺（雌）で残留放射能濃度が高かった。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、肝臓及び包皮腺又は陰核腺で残留放射能濃度が高かった。

反復経口投与群では、最終投与 120 時間後にと殺したラットの組織中放射能濃度は、単回経口投与 120 時間後の組織中放射能濃度比べて 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、8）

表 2 主要臓器及び組織における残留放射能濃度（μg/g）

投与量	性別	T _{max} 付近 ^{*1}	投与 120 時間後 ^{*2}
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(0.014)、肺(0.009)、カーカス(0.009)、脾臓(0.008)、心臓(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)、骨髄(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(0.010)、卵巣(0.009)、血漿(0.005)

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} 付近*1	投与 120 時間後*2
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)、胞皮腺(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)、骨髓(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)	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(0.28)、カーカス(0.25)、脾臓(0.21)、精囊(0.18)、骨(0.15)、血漿(0.12)
	雌	胃(730)、盲腸(351)、小腸(351)、陰核腺(299)、大腸(191)、脂肪(111)、骨髓(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)、膵臓(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(18.0)、脾臓(17.2)、子宮(16.9)、骨格筋(14.6)、全血(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(0.32)、脾臓(0.30)、腸間膜リンパ節(0.22)、血漿(0.17)
5 mg/kg 体重/日 反復経口	雄	小腸(90.4)、胃(88.2)、大腸(70.4)、盲腸(63.5)、膀胱(13.7)、肝臓(7.13)、腎臓(4.15)、包皮腺(2.91)、上皮小体及び甲状腺(2.06)、副腎(1.08)、膵臓(0.919)、下垂体(0.800)、血漿(0.798)	包皮腺(0.882)、下垂体(0.826)、上皮小体及び甲状腺(0.449)、肝臓(0.419)、腎臓(0.196)、全血(0.180)、盲腸(0.139)、副腎(0.092)、大腸(0.085)、膀胱(0.082)、脾臓(0.080)、皮膚(0.079)、肺(0.072)、小腸(0.066)、カーカス(0.055)、骨髓(0.052)、胃(0.050)、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)
	雌	小腸(86.4)、胃(61.0)、大腸(45.5)、盲腸(33.8)、陰核腺(14.0)、肝臓(7.98)、腎臓(2.80)、皮膚(1.79)、副腎(1.75)、カーカス(1.73)、上皮小体及び甲状腺(1.64)、ハーダー腺(1.52)、膵臓(1.36)、血漿(1.32)	小腸(0.668)、大腸(0.540)、肝臓(0.534)、陰核腺(0.491)、盲腸(0.406)、胃(0.340)、上皮小体及び甲状腺(0.217)、腎臓(0.163)、脾臓(0.085)、全血(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)、胸腺(0.012)、子宮(0.012)、血漿(0.012)

注) 消化管内容物を除く。

*1: 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投与 4 時間後、低用量反復経口投与群は最終投与 1 時間後

*2: 反復経口投与群では最終投与 120 時間後

(3) 代謝

尿及び糞中排泄試験 [1.(4)①] における尿、糞、肝臓及び血漿並びに胆汁中排泄試験 [1.(4)②] 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、肝臓及び血漿中の代謝物は表 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未変化のメトミノストロビンであり、そのほかに、代謝物 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%TRR ~ 71.0%TRR）であったが、非極性物質として未変化のメトミノストロビン並びに代謝物 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水酸化及び *N*-メチル基の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、8）

表 3 尿、糞、胆汁、肝臓及び血漿中の代謝物 (%TAR)

投与条件	投与量	性別	試料 ^a	メトミノストロビン	代謝物 ^b
単回経口投与 (尿及び糞中排泄試験)	5 mg/kg 体重	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)

投与条件	投与量	性別	試料 ^a	メトミノ ストロビン	代謝物 ^b
	100 mg/kg 体重	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)
			血漿 ^c	12.5~16.0	J(8.6~18.1)、N(≤12.7)、C(≤3.2)
静脈内投与 (尿及び糞中 排泄試験)	0.25 mg/kg 体重	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 (尿及び糞中 排泄試験)	5 mg/kg 体重/ 日	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)
			肝臓 (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(22.7~26.6)、N(0.7 ~5.8)、G(≤5.0)、D(0.4~4.6)、 J(≤2.1)、H(≤1.6)、O(≤1.2)
			糞 (24)	—	D(9.1)、G(3.6)、J(1.7)、H(1.0)
			肝臓 (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)
単回経口 投与 (胆汁中排泄 試験)	5 mg/kg 体重	雄	胆汁 (24)	—	E(22.3)、D(7.6)、J(5.1)、C(3.6)、G(0.5)
		雌	胆汁 (24)	—	E(41.3)、D(6.2)、J(4.1)、C(2.3)、G(0.9)
	100 mg/kg 体重	雄	胆汁 (48)	0.4	E(19.1)、J(6.6)、C(5.9)、D(5.9)、G(1.8)
		雌	胆汁 (48)	1.6	E(18.4)、C(9.3)、G(4.8)、J(2.7)、D(2.1)

—：検出されず、nr：分離できず

- 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に分析された。下段()内は試料採取時間。
- b : 血漿は%TRR で示す。
- c : T_{max} 及び T_{1/2} に採取された (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は投与 4 及び 24 時間後、反復投与群では最終投与 1 及び 24 時間後)。
- d : 試料は、最終投与後 0~6、6~24 及び 24~48 時間に、それぞれ採取された。

(4) 排泄

① 尿及び糞中排泄

Fischer ラット (一群雌雄各 5 匹) に ¹⁴C-メトミノストロピンを低用量若しくは高用量で単回経口投与し、低用量で 14 日間反復経口投与し、又は 0.25 mg/kg 体重で単回静脈内投与して、尿及び糞中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。

投与放射能の排泄は速やかで、投与量及び投与経路に関係なく、投与後 48 時間で大部分が排泄された。いずれの投与群においても、雌では主に尿中に排泄された。(参照 2、8)

表 4 投与後 120 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

試料	5 mg/kg 体重 単回経口		100 mg/kg 体重 単回経口		5 mg/kg 体重/日 反復経口		0.25 mg/kg 体重 単回静脈内	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿*	39.4	66.8	45.8	70.4	35.3	63.5	52.3	79.0
糞	57.2	28.3	48.7	27.4	53.8	26.9	40.3	24.7
総回収率**	96.9	95.6	95.0	98.3	89.1	90.4	93.0	104

* : 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 ¹⁴C-メトミノストロピ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、胆汁中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。

胆汁中への放射能排泄速度は、低用量投与群では雄に比べて雌で速く、雌では投与 0~1 時間後に最大量 (35%TAR) が排泄されたのに対し、雄では遅れて投与 2~4 時間後に最大量 (23%TAR) が排泄された。高用量投与群では、放射能排泄速度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、8)

表 5 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TRR)

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
カーカス	0.6	0.8	0.7	1.3
総回収率	94.0	93.3	89.7	90.6

* : ケージ洗浄液を含む

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、¹⁴C-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並びに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。

玄米中の主要成分として、未変化のメトミノストロビンが 30%TRR (0.17 mg/kg) 認められた。また、オートラジオグラフィ分析の結果、玄米中の残留放射能分布は、ぬかの部分で高く、白米の部分では極めて低かった。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) が認められた。

もみ殻、葉及び茎における主要成分も未変化のメトミノストロビンであり、もみ殻では 42.3%TRR (5.4 mg/kg)、葉では 44.8%TRR (35.0 mg/kg)、茎では 45.7%TRR (1.0 mg/kg) 認められた。また、玄米中と同じ代謝物が検出されたが、葉における代謝物 J (10.5%TRR、8.29 mg/kg) を除いて、いずれも 10%TRR 未満であった。

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代謝物 J の生成、更にホルムアルデヒドの脱離による代謝物 K の生成であり、反応様式は明らかでないが、別に代謝物 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、代謝物 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、8）

表6 各試料における残留放射能濃度

試料	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	—	0.7(37.1)

—：分析されず

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的湛水土壌中運命試験

非滅菌の鉍質土・軽埴土（三重）及び火山灰土・軽埴土（茨城）を25℃の暗所条件で1週間プレインキュベートした後、¹⁴C-メトミノストロビンを2,400 g ai/haの用量で添加し、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て、又は滅菌した鉍質土・軽埴土（三重）に¹⁴C-メトミノストロビンを2,400 g ai/haの用量で添加し、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。

非滅菌土壌では、試験終了時に土壌中の残留放射能は71.1%TAR～81.1%TARとなり、¹⁴CO₂が13%TAR～17.6%TAR発生した。一方、滅菌土壌では、試験終了時の土壌中の残留放射能は99.0%TARであり、¹⁴CO₂の発生は0.1%TAR未満であった。

いずれの処理区においても、土壌中の主要成分は未変化のメトミノストロビンであり、非滅菌土壌では42.1%TAR～43.0%TAR、滅菌土壌では86.6%TAR認められた。

分解物として、非滅菌土壌ではM(2.8%TAR～3.3%TAR)、I(0.5%TAR～1.6%TAR)及びL(0.2%TAR)が、滅菌土壌ではL(1.5%TAR)、B(0.3%TAR)、M(0.3%TAR)及びC(0.1%TAR)が、それぞれ認められた。

好氣的湛水土壌（非滅菌）におけるメトミノストロビンの推定半減期は、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分解が遅かったことから、分解には土壌微生物が関与していると考えられた。（参照2、8）

(2) 好氣的土壌中運命試験

鉍質土・軽埴土（三重）を25℃の暗所条件で2週間プレインキュベートした後、¹⁴C-メトミノストロビンを2,400 g ai/haの用量で添加し、25℃の暗所

条件で 364 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。

試験終了時に土壤中の残留放射能は 56.4%TAR となり、 $^{14}\text{CO}_2$ が 30.3%TAR 発生した。

土壤中の主要成分として、未変化のメトミノストロビンが 7.7%TAR 認められた。分解物として、I、K 及び M がいずれも 0.1%TAR 認められた。

好氣的土壤におけるメトミノストロビンの推定半減期は、98 日と算出された。（参照 2、8）

（3）嫌氣的湛水土壤中運命試験

鉦質土・軽埴土（三重）を 25°C の暗所条件で 1 カ月間プレインキュベートした後、 ^{14}C -メトミノストロビンを 2,400 g ai/ha の用量で添加し、水深 5 cm の湛水条件下、25°C の暗所条件で 364 日間インキュベートして、嫌氣的湛水土壤中運命試験が実施された。

試験終了時に土壤中の残留放射能は 91.1%TAR となり、 $^{14}\text{CO}_2$ が 5.3%TAR 発生した。

土壤中の主要成分として、未変化のメトミノストロビンが 41.6%TAR 認められた。分解物として、M (3.6%TAR)、I (1.4%TAR)、B (0.2%TAR)、L (0.2%TAR) 及び K (0.1%TAR) が認められた。

嫌氣的湛水土壤におけるメトミノストロビンの推定半減期は、346 日と算出された。（参照 2、8）

土壤中におけるメトミノストロビンの主要代謝経路は、フェニル基の水酸化及び分解物 M の生成であり、最終的には CO_2 や土壤結合性物質に変換されるものと推定された。

（4）土壤吸着試験

4 種類の土壤 [軽埴土（北海道、茨城及び高知）並びに埴壤土（鹿児島）] を用いて、土壤吸脱着試験が実施された。

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着係数 K_{oc} は 62~86 であった。

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。（参照 2、8）

4. 水中運命試験

（1）加水分解試験

pH 4（フタル酸緩衝液）、pH 7（リン酸緩衝液）及び pH 9（ホウ酸緩衝液）の各滅菌緩衝液に非標識メトミノストロビンを 50 mg/L の用量で添加し、50°C 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。

その結果、いずれの緩衝液中においてもメトミノストロビンはほとんど分解されず、安定であった。（参照 2、8）

（2）水中光分解試験①

滅菌蒸留水及び自然水（滋賀、河川水、pH 6.7、ろ紙で自然ろ過）に非標識メトミノストロビンを 10 mg/L の用量で添加し、25℃で 50 時間キセノン光（光強度：265 W/m²、測定波長：>290 nm）を連続照射して、水中光分解試験が実施された。

いずれの試験水においても、未変化のメトミノストロビンは経時的に減少した。分解物 B について、時間経過にかかわらず、未変化のメトミノストロビンの約 4%～5%の生成が認められ、水中濃度は経時的に減少した。分解物 Q、S、T 及び V はいずれの試験水中においても経時的に増加し、分解物 R は生成後そのままの濃度を維持した。

メトミノストロビンの推定半減期は、滅菌蒸留水で 46 時間、自然水で 39 時間であった。（参照 2、8）

（3）水中光分解試験②

20%アセトン水に非標識体メトミノストロビンを 1,200 mg/L の用量で添加し、高圧水銀灯（400 W）を 6 時間照射して、又はメトミノストロビンの 2 mg/L 水溶液に太陽光を 75 時間照射して、水中光分解試験が実施された。

高圧水銀灯照射区において、分解物 B、L、Q、R、S、U 及び V の生成が認められた。

太陽光照射区における分解物は表 7 に示されている。（参照 2、8）

表 7 太陽光照射区における分解物 (%TAR)

照射後時間 (hr)	メトミノストロビン	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

／：該当なし

（4）水中光分解試験③

滅菌自然水（米国、池水、pH 7.3）及び滅菌蒸留水（pH 6.2）に¹⁴C-メトミノストロビンを 5 mg/L の用量で添加し、25℃で最長 9 日間キセノン光（光強度：35.53 W/m²、測定波長：300～400 nm）を連続照射して、水中光分解試験が実施された。

滅菌自然水中では、未変化のメトミノストロピンは経時的に減少し、処理 9 日後には検出されなかった。分解物として、T が最大 15.4%TAR、R が最大 11.9%TAR 検出され、B、L、Q 及び V はいずれも 10%TAR 未満であった。試験終了時に、極性成分が 60.7%TAR、¹⁴CO₂ が 17.6%TAR、その他の揮発性物質が 0.4%TAR、それぞれ認められた。

滅菌蒸留水中でも未変化のメトミノストロピンは経時的に減少し、処理 9 日後には 37.8%TAR となった。分解物として、T が最大 11.9%TAR 検出され、B、Q、R 及び V はいずれも 10%TAR 未満であった。試験終了時に、極性成分が 21.9%TAR、¹⁴CO₂ が 14.4%TAR、その他の揮発性物質が 0.5%TAR、それぞれ認められた。

メトミノストロピンの推定半減期は、滅菌自然水では 1.29 日、滅菌蒸留水では 6.5 日と算出された。自然太陽光（北緯 35°C、春季）換算では、滅菌自然水で 5.89 日、滅菌蒸留水で 29.7 日であった。（参照 2、8）

5. 土壌残留試験

火山灰土・壤土（茨城）、沖積土・埴壤土（三重）及び風積土・砂土（宮崎）を用いて、メトミノストロピン並びに分解物 B、K、M、R 及び T を分析対象化合物²とした土壌残留試験（容器内及びほ場）が実施された。

結果は表 8 に示されている。

いずれの試験区においても、分解物 K、M、R 及び T は定量限界付近又は定量限界未満であった。（参照 2、8～11）

² 水田条件（容器内及びほ場試験）ではメトミノストロピン並びに分解物 B、K 及び M が、畑地条件（ほ場試験）ではメトミノストロピン並びに分解物 B、R 及び T が、それぞれ分析対象化合物とされた。

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	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* (1回)	火山灰土・壤土	/	60	
			沖積土・埴壤土		175	
ほ場試験	水田条件	1,800 g ai/ha** (1回)	火山灰土・壤土		3	
			沖積土・埴壤土		14	
	畑地条件	600 g ai/ha*** (1回)	火山灰土・壤土	露地 (0~10 cm ^a)	49.3	52.1
				露地 (0~20 cm ^a)	67.9	72.9
				施設 (0~10 cm ^a)	36.4	59.3
				施設 (0~20 cm ^a)	41.9	78.5
			風積土・砂土	露地 (0~10 cm ^a)	6.8	6.9
				露地 (0~20 cm ^a)	7.1	7.2

注) 各試験において、*：純品、**：6%粒剤、***：20%水和剤がそれぞれ用いられた。

/：算出されず

^a：地表面からの深さを示す。

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

水稻及びマンゴーを用いて、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。

可食部において、メトミノストロビン並びに代謝物 B 及び J の最大残留値はいずれもマンゴー（果実）において認められ、メトミノストロビンでは最終散布 3 日後の 0.38 mg/kg、代謝物 B では最終散布 1 及び 3 日後の 0.06 mg/kg、代謝物 J では最終散布 1 及び 3 日後の 0.02 mg/kg であった。代謝物 K 及び M の最大残留値はいずれも散布 58 日後の玄米で認められ、代謝物 K では 0.007 mg/kg、代謝物 M では 0.014 mg/kg であった。

稲わらにおける最大残留値について、メトミノストロビンでは散布 45 日後の 2.7 mg/kg、代謝物 B では散布 45 日後の 0.1 mg/kg であった。代謝物 J、K 及び M の最大残留値はいずれも散布 58 日後の試料で認められ、代謝物 J は 0.08 mg/kg、代謝物 K は 0.05 mg/kg、代謝物 M は 0.03 mg/kg であった。

(参照 2、8、12)

(2) 乳汁移行試験

泌乳牛（ホルスタイン種、一群2頭）を用いて、メトミノストロビンを8、16、32又は80 mg/頭/日で7日間カプセル経口投与して、メトミノストロビン及び代謝物Bを分析対象化合物とした乳汁移行試験が実施された。

いずれの投与群においても、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（0.01 µg/g）未満であった。（参照2、8）

(3) 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）

(4) 推定摂取量

別紙3の作物残留試験の分析値及び魚介類における最大推定残留値[6.(3)]を用いて、メトミノストロビンをばく露評価対象物質とした際に、食品中から摂取される推定摂取量が表9に示されている。

なお、本推定摂取量の算定は、登録及び申請された使用方法から、メトミノストロビンが最大の残留を示す使用条件で、全ての適用作物に使用され、かつ、魚介類への残留が上記の最大残留値を示し、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表9 食品中から摂取されるメトミノストロビンの推定摂取量

農水産物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：55.1 kg)		小児(1～6歳) (体重：16.5 kg)		妊婦 (体重：58.5 kg)		高齢者(65歳以上) (体重：56.1 kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (µg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (µg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (µg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (µg/人/日)
米(玄米)	0.172	164	28.2	85.7	14.7	105	18.1	180	31.0
マンゴー	0.38	0.3	0.11	0.3	0.11	0.1	0.04	0.3	0.11
魚介類	0.22	93.1	20.5	39.6	8.71	53.2	11.7	115	25.3
合計			48.8		23.6		29.9		56.4

- ・農産物の残留値は、登録又は申請されている使用時期及び回数による各試験区のメトミノストロビンの平均残留値のうち最大のものを用いた（参照 別紙3）。
- ・魚介類の残留値には、メトミノストロビンの最大推定残留値を用いた。
- ・「農水産物名」：農産物等の食品分類表（厚生労働省食品安全部（2015年8月版））における食品分類。
- ・「ff」：平成17～19年の食品摂取頻度・摂取量調査（参照13）の結果に基づく食品摂取量（g/人/日）
- ・「摂取量」：残留値及び農産物摂取量から求めたメトミノストロビンの推定摂取量（µg/人/日）

7. 一般薬理試験

メトミノストロビンのラット、マウス、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 10 に示されている。(参照 2、8)

表 10 一般薬理試験結果概要

試験の種類	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	一般状態 (Irwin 法)	ICR マウス	雌雄 各 3	0、78.1、313、 1,250、5,000 (経口)	78.1	313	1,250 mg/kg 体重以上 雌雄：警戒性、位置視覚、反応性、 触覚反応、痛覚反応、正向反射、 四肢筋緊張、握力、躯体筋緊張、 腹筋緊張、角膜反射及び同側屈筋 反射の低下、受動態発現、間代性 痙攣、腹臥位、よろめき歩行、眼 裂開大、眼球突出、体温低下、皮 膚色異常(チアノーゼ)並びに呼吸 数減少(投与 10 分以降) 313 mg/kg 体重以上 雄：自発運動低下(投与 10 分～3 時間後)
	一般状態	日本 白色種 ウサギ	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 313 mg/kg 体重以上：自発運動、 四肢筋、腹筋緊張、瞳孔反射、角 膜反射、皮膚反射及び跳び反射の 低下、腹臥位、異常歩行、平衡失 調、呼吸数減少、粘膜色低下(チ アノーゼ)並びに心拍数減少(投与 15 分～1 時間後)
	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	19.5 mg/kg 体重以上で睡眠時間 延長 1,250 mg/kg 体重で 7 例、313 mg/kg 体重で 4 例死亡

試験の種類	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
	脳波	日本 白色種 ウサギ	雄 3 0、8.1、78.1、 313、1,250 (経口)	78.1	313	1,250 mg/kg 体重：間代性痙攣発 現時に高周波脳波発現及び電気 活性低下(投与 1～3 時間後) 313 mg/kg 体重以上：徐波発現(投 与 15 分～1 時間後) 1,250 mg/kg 体重で 2 例死亡
	体温	日本 白色種 ウサギ	雄 3 0、8.1、78.1、 313、1,250 (経口)	313	1,250	1,250 mg/kg 体重で体温低下(投 与 3 及び 6 時間後) 1,250 mg/kg 体重で 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 (麻酔下、 経口)	313	1,250	5,000 mg/kg 体重：自発呼吸停止 並びに血圧及び脈圧減少(投与後 3 時間) 1,250 mg/kg 体重以上： 血圧低下(投与 15 分後)並びに血 圧上昇、心拍数減少、呼吸数減少 及び心電図 TP 時間延長(投与 20 分～1 時間後) 5,000 mg/kg 体重で 2 例死亡
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。直接作用は認められず、ノル アドレナリン収縮に対する影響 なし。
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	78.1 mg/kg 体重以上で抑制 1,250 mg/kg 体重で 8 例、313 mg/kg 体重で 3 例死亡
	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。自動運動並びにアセチルコリ ン及びヒスタミン収縮に対する 影響なし。
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)	—	筋直接及び神経刺激による収縮 に影響なし。
血液系	溶血及び 凝固作用	日本 白色種 ウサギ	雄 3 0、313、 1,250、5,000 (経口)	5,000	—	血漿ヘモグロビン濃度、プロトロ ンビン時間及び活性化部分トロ ンボプラスチン時間に影響なし。

注) 経口投与試験では、溶媒として 5%アラビアゴム液が用いられた。

—：最小作用量は設定できなかった。

8. 急性毒性試験

メトミノストロビン（原体）並びに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 11 に、代謝物及び原体混在物の結果は表 12 に、それぞれ示されている。（参照 2、8）

表 11 急性毒性試験結果概要（原体）

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	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	776	708	<p>投与量：0、300、390、507、659、857、1,114 及び 1,448 mg/kg 体重</p> <p>1,448 mg/kg 体重； 雌雄：痙攣(投与 1～3 時間後)</p> <p>1,114 mg/kg 体重以上； 雄：緩徐呼吸(投与 6 時間後)及び昏睡(1,114 mg/kg 体重のみ、投与 6 時間後)</p> <p>857 mg/kg 体重； 雄：円背位(857 mg/kg 体重のみ、投与 6 時間後) 雌：緩徐呼吸(投与 3 時間後)</p> <p>507 mg/kg 体重以上； 雌：昏睡及び努力呼吸(投与 6 時間後)</p> <p>300 mg/kg 体重以上； 雌雄：自発運動低下及び筋緊張低下(投与 6 時間後)</p> <p>雌雄：390 mg/kg 体重以上で死亡例[剖検所見として、肺及び小腸の赤色化並びに膀胱尿うっ滞が認められた。]</p>

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	ICR マウス 雌雄各 5 匹	1,780	1,410	<p>投与量：0、600、780、1,014、1,318、1,714、2,228 及び 2,896 mg/kg 体重</p> <p>2,228 mg/kg 体重以上； 雄：緩徐呼吸(投与 1 時間後) 雌：痙攣(投与 1 時間後)</p> <p>1,318 mg/kg 体重以上； 雄：筋緊張低下(投与 3～6 時間後)並びに昏睡及び努力呼吸(投与 3 時間後) 雌：昏睡及び努力呼吸(投与 1～3 時間)</p> <p>1,014 mg/kg 体重以上； 雄：自発運動低下(投与 1～6 時間後)及び眼瞼下垂(投与 3 時間後) 雌：筋緊張低下及び緩徐呼吸(投与 3～6 時間後)</p> <p>780 mg/kg 体重以上； 雌：自発運動低下(投与 1～3 時間後)</p> <p>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[剖検所見として、肺赤色化、腺胃部穿孔又は赤色斑、胃内容物黒色化、小腸赤色化及び膀胱尿うっ滞が認められた。]</p>
経皮 ^a	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)		雌雄全例で全身の軽度被毛汚染(ばく露後 1 日)
		>1,880	>1,880	

注) 経口投与試験では、溶媒として 5%アラビアゴム液が用いられた。

a : 24 時間塗付

b : 4 時間ばく露 (ダスト)

表 12 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：自発運動低下、歩行異常、回転、うずくまり、横臥位及び立毛 雌雄：死亡例なし
代謝物 M	経口	ICR マウス 雌雄各 6 匹	3,920	3,920	雌雄：自発運動低下、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、横臥位及び背臥位 1,505 mg/kg 体重以上の雌雄で死亡例
原体混在物 I	経口	ICR マウス 雌雄各 6 匹	>5,000	>5,000	雌雄で自発運動低下、腹臥位及び歩行異常 雌雄：死亡例なし
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減少 1,822 mg/kg 体重以上の雄及び 2,551 mg/kg 体重以上の雌で死亡例
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 960 mg/kg 体重以上の雌雄で死亡例

注) 溶媒として、5%アラビアゴム液が用いられた。

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

メトミノストロビン（原体）を用いた眼及び皮膚刺激性試験は実施されていない。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施され、結果は陰性であった。（参照 2、8）

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）を用いた混餌投与（原体：0、50、2,500、5,000 及び 10,000 ppm、平均検体摂取量は表 13 参照）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 週間の休薬期間を設ける回復群が設定された。

表 13 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	2,500 ppm	5,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.3	167	335	687
	雌	3.6	178	343	681

各投与群で認められた毒性所見は表 14 に示されている。

2,500 ppm 以上投与群の雌雄で 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)] の結果から、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認められたが、病理組織学的検査では異常は認められなかった。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ことから、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、8）

（甲状腺ろ胞細胞肥大の作用機序に関しては [14. (6)] を参照）

表 14 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	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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管上皮/シュモール陽性顆粒増加 ・ 甲状腺ろ胞細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制(投与 1 週以降^a) ・ BUN 増加 ・ 近位尿管上皮/シュモール陽性顆粒増加 ・ 甲状腺ろ胞細胞肥大 ・ 腎絶対重量増加
5,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ RBC、Hb 及び MCHC 減少 ・ PL 増加 ・ γ-Glob 比率及びα_1-Glob 比率減少 ・ 腎及び副腎絶対及び比重量増加 ・ 肝の褐色色素沈着及びシュモール陽性顆粒増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 摂餌量減少(投与 4 週以降^a) ・ GGT 及び T.Chol 増加 ・ γ-Glob 比率減少 ・ アスコルビン酸濃度上昇 ・ 肝の褐色色素沈着及びシュモール陽性顆粒増加
2,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ APTT 延長 ・ Fib 増加 ・ カルシウム、GGT、T.Chol、TP 及び Alb 増加 ・ α_2-Glob 比率上昇 ・ 肝絶対及び比重量³増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ RBC、Hb 及び MCHC 減少 ・ APTT 延長 ・ Fib 増加 ・ カルシウム、PL、TP 及び Alb 増加 ・ α_2-Glob 比率上昇 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 腎比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大
50 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

^a : 休薬期間中は認められなかった。

(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）を用いた混餌投与（原体：0、300、3,000 及び 10,000 ppm 平均検体摂取量は表 15 参照）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 15 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		300 ppm	3,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	34.1	348	1,200
	雌	38.4	384	1,310

各投与群で認められた毒性所見は表 16 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、雌で門脈周囲性肝細胞肥大が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 300 ppm（雄：34.1 mg/kg 体重/日、雌：38.4 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、8）

³ 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

表 16 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	<ul style="list-style-type: none"> ・ Ht 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 	<ul style="list-style-type: none"> ・ Ht 及び RBC 減少 ・ PLT 増加 ・ TP、Glob 及び T.Chol 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 肝腫大
3,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝腫大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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投与（原体：0、3、120 及び 480 mg/kg 体重/日）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。本試験において、投与 6 及び 13 週に赤血球コリンエステラーゼ活性が、試験終了時に脳（左脳）コリンエステラーゼ活性が、それぞれ測定された。また、試験終了時に骨髄検査が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 17 に示されている。

いずれの投与群においても、赤血球及び脳コリンエステラーゼ活性並びに骨髄検査について、検体投与による影響は認められなかった。

雌において、480 mg/kg 体重/日投与群で Hb 及び RBC 減少、120 mg/kg 体重/日で Ht 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ことから、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、8）

表 17 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	<ul style="list-style-type: none"> ・嘔吐(投与 1 日以降^a) ・体重減少(投与 0~1 週)/増加抑制(投与期間累積) ・Alb 及び A/G 比減少 ・カルシウム減少 ・GGT 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・下痢(投与 1 週以降)^b 及び嘔吐(投与 1 日以降^a) ・体重減少(投与 0~1 週) ・A/G 比減少 ・カルシウム減少
120 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・下痢(投与 1 週以降)^b ・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 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与期間累積) ・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

^a : 主に投与 1~2 時間後に認められた。発生頻度が 1~2 日/週であることから ARfD のエンドポイントとしなかった。

^b : 下痢が認められた動物の消化管において、検体投与による病理組織学的変化は認められなかった。また、詳細な発生時期が不明確であることから、ARfD のエンドポイントとしなかった。

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投与（原体：0、2、30 及び 300 mg/kg 体重/日）による 1 年間慢性毒性試験が実施された。本試験において、投与 13 週以降、経時的に赤血球コリンエステラーゼ活性が、試験終了時に脳（左脳）コリンエステラーゼ活性が、それぞれ測定された。また、試験終了時に骨髄検査が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 18 に示されている。

いずれの投与群においても、赤血球及び脳コリンエステラーゼ活性並びに骨髄検査について、検体投与による影響は認められなかった。

本試験において、30 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で ALP 増加等が認められたことから、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、8）

表 18 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	<ul style="list-style-type: none"> ・下痢(投与 1 週以降)^a ・ALT、OCT、GGT 及び AST 増加 ・Alb 及び TP 減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・胆管過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・下痢(投与 1 週以降)^a ・体重増加抑制(投与 3 週以降)及び摂餌量減少(投与期間累積) ・ALT、OCT 及び GGT 増加 ・Alb 及び TP 減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・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	<ul style="list-style-type: none"> ・ALP 増加 ・小葉中心性～中間帯性肝細胞/すり硝子様細胞質 	<ul style="list-style-type: none"> ・ALP 増加
2 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

^a : 詳細な発生時期が不明確であることから、ARfD のエンドポイントとしなかった。

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

Fischer ラット [主群：一群雌雄各 50 匹、中間と殺群：一群雌雄各 33 匹 (27、53 及び 79 週時に 10、11 及び 12 匹をそれぞれと殺)] を用いた混餌投与（原体：0、35、350 及び 3,500 ppm、平均検体摂取量は表 19 参照）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 19 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

投与群		35 ppm	350 ppm	3,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.6	16.3	167
	雌	1.9	19.7	212

各投与群で認められた毒性所見は表 20、腫瘍性病変の発生頻度は表 21 に示されている。

3,500 ppm 投与群の雌雄で 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)] の結果から、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) 白血病の発生頻度増加 (34%) が認められた。

本試験において、350 ppm 以上投与群の雌で肝の変異細胞巢増加、雌で糸球体硬化等が認められたことから、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、8)

(肝細胞腺腫の発生機序に関しては [14. (1) 及び (2)] を参照)

表 20 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
3,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重減少(投与 93 週以降) ・RBC、Hb 及び Ht 減少 ・PLT 及び Fib 増加 ・GGT、T.Chol 及び PL 増加 ・尿蛋白の強陽性例増加 ・肝、腎、肺及び脾絶対及び比重量増加 ・脾肥大 ・小葉中心性肝細胞肥大及び肝の海綿状変性 ・尿細管上皮限局性過形成、尿細管拡張及び糸球体硬化 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重減少(投与 97 及び 101 週)/増加抑制(投与 4 週以降) ・Hb、MCV、MCH 及び MCHC 減少 ・PLT 及び Fib 増加 ・GGT、T.Chol 及び PL 増加 ・尿蛋白の強陽性例増加 ・肝及び腎絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・腎の硝子円柱
350 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・肝の変異細胞巣増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・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 21 ラットにおける腫瘍性病変の発生頻度

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
	肝細胞癌(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 直接確率検定)

B : 良性腫瘍、M : 悪性腫瘍

(3) 18 か月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 52 匹）を用いた混餌投与（原体：0、30、300 及び 3,000 ppm、平均検体摂取量は表 22 参照）による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 22 18 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	300 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.88	30.5	312
	雌	2.70	26.9	279

各投与群で認められた毒性所見は表 23 に示されている。

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変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ことから、無毒性量は雌雄とも 30 ppm（雄：2.88 mg/kg 体重/日、雌：2.70 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、8）

表 23 18 か月間発がん性試験（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	・肝絶対及び比重量増加
300 ppm 以上	・門脈周囲性肝細胞肥大及び単細胞壊死	・門脈周囲性肝細胞肥大
30 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 30 匹、ただし F₁ 親動物は一群雌雄各 25 匹）を用いた混餌投与（原体：0、30、300 及び 3,000 ppm、平均検体摂取量は表 24 参照）による 2 世代繁殖試験が実施された。本試験において、F₁ 及び F₂ 児動物を用いて生後 28 日に反射機能検査（正向反射、耳介反射、瞳孔反射、角膜反射及び preyer 反射）が実施された。なお、P 世代の雌の F₁ 児動物離乳時の病理組織学的検査において 3,000 ppm 投与群に性周期の乱れが示唆されたことから、2 産児目に対する影響を確認する目的で、F_{2a} 児動物を分娩した F₁ 母動物から一群当たり 12 匹を用いて、追加して F_{2b} 児動物が作出された。

表 24 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	300 ppm	3,000 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	2.2	22.6	225
		雌	2.5	24.7	244
	F ₁ 世代	雄	2.5	25.2	273
		雌	2.8	27.7	289

各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。

性周期に関して、P 世代及び 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でも対照群と差は認められなかったが、3,000 ppm 投与群では F_{2a} 離乳時期での F₁ 親動物の性周期再開の遅延が認められた。しかし、交尾、受胎、出産、児の生後発達等の繁殖能の指標に差は認められなかった。

F₁ 及び F₂ 児動物の反射機能について、検体投与による影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、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）

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、8)

表 25 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	<ul style="list-style-type: none"> 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 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制(投与 8 週以降)及び摂餌量減少(投与期間累積) 肝及び腎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 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 肝及び腎比重量増加 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 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 性周期の乱れ及び発情回帰の遅れ(F_{2a} 離乳時期)
	300 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 小葉中心性肝細胞肥大(雌のみ) 		<ul style="list-style-type: none"> 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	

(2) 発生毒性試験(ラット)

SD ラット(一群雌 25 匹)の妊娠 6~15 日に強制経口投与(原体:0、25、75 及び 225 mg/kg 体重/日、溶媒:1%MC 水溶液)して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、225 mg/kg 体重/日投与群で死亡(2 例:妊娠 10 及び 12 日)、体重増加抑制(妊娠 6~8 日)及び摂餌量減少(妊娠 6~7 日)、75 mg/kg

体重/日以上投与群で流産⁴ (225 mg/kg 体重投与群 : 妊娠 9 日以降、75 mg/kg 体重/日投与群 : 妊娠 15 日) 並びに肝補正重量⁵及び比重量増加が認められた。

胎児では、いずれの投与群においても、一般毒性のほか、奇形、内臓及び骨格異常並びに骨格変異の発生率に検体投与の影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、母動物で 25 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 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かった。(参照 2、8)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 16 匹) の妊娠 6~18 日に強制経口投与 (原体 : 0、30、150 及び 750 mg/kg 体重/日、溶媒 : 1%MC 水溶液) して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、750 mg/kg 体重/日投与群で体重減少 (妊娠 6~8 日) /増加抑制 (妊娠 10~23 日) 及び摂餌量減少 (妊娠 6~7 日以降) が認められ、150 mg/kg 体重/日投与群においても僅かな体重減少 (妊娠 6~8 日) が認められた。

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加した。

骨格異常を有する胎児の発生率が、対照群 (8.6%) に比べて全投与群で高かった (15.8%~17.3%) が、用量との関連性はなく、背景データ (6.8%~20.9%) の範囲内であり、統計学的有意差は認められなかったことから、検体投与による影響ではないと考えられた。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認められなかったことから、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。

本試験における無毒性量は、母動物で 30 mg/kg 体重/日、胎児で 150 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2、8)

⁴ いずれの投与群においても投与直後に一過性に認められ、投与 30 分後には認められなかった。

⁵ 最終体重の共分散値から補正した値。

1 3. 遺伝毒性試験

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変異試験、チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞（CHL）を用いた染色体異常試験並びにマウスを用いた小核試験が実施された。

試験結果は表 26 に示されている。

結果は全て陰性であり、メトミノストロビンに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 2、8）

表 26 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 10～160 µg/mL(-S9、24 時間処理) 1.5～24 µg/mL(-S9、48 時間処理) 代謝活性化法 15～240 µg/mL(+/-S9、6 時間処理)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス(骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	125、250、500、1,000 mg/kg 体重 ^{a、b} (単回経口投与、投与 24、48 及び 72 時間後に標本作製)	陰性

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

a：500 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で異常呼吸、鎮静及び昏睡が、250 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で自発運動低下が、それぞれ認められた（いずれも投与 1 時間以降）。

b：1,000 mg/kg 体重投与群では、動物の死亡により雌雄各 5 匹の骨髄塗抹標本が得られず評価されなかった。

代謝物 B 及び M 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施された。

試験結果は表 27 に示されているとおり、全て陰性であった。

表 27 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>)	100～5,000 µg/プレート (+/-S9) 156～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	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)	陰性
代謝物 M	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
原体 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>)	100～5,000 µg/プレート (+/-S9) 156～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	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)	陰性
原体 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
原体 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

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

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発生頻度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 28 に示されている。

表 28 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 ³⁾	メトミノストロビン			PB	—	メトミノストロビン	PB	—
投与量 [ppm(mg/kg 体重/日)]	5,000 (383)	500 (35.0)	50 (3.25)	500 (35.8)	0	5,000 (332)	500 (32.6)	0

注) 投与3週に全ての動物について2/3肝部分切除が行われた。

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2週間は基礎飼料が給餌され、その後3~8週に被験物質が混餌投与された。

メトミノストロビン投与群で認められた影響は表 29 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、陽性対照である PB の 500 ppm 投与群で認められた 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 GST-P 陽性細胞巢の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た。(参照 2、8)

表 29 メトミノストロビン投与群で認められた影響

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
認められた影響	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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 	<ul style="list-style-type: none"> ・ GST-P 陽性細胞巢の個数及び面積高値 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 毒性所見なし 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝絶対及び比重量増加

(2) 肝薬物代謝酵素誘導試験 (ラット)

Fischer ラット (一群雄 5 匹) に 14 日間混餌投与 (原体 : 0、10、35、350

及び 3,500 ppm、平均検体摂取量：0、0.8、2.9、29.1 及び 293 mg/kg 体重/日) して、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影響は表 30 に示されている。

メトミノストロピン投与により、P450 (CYP) 含量及び薬物代謝酵素活性の増加が認められ、肝薬物代謝酵素の誘導作用を有することが示された。(参照 2、8)

表 30 肝薬物代謝酵素誘導試験 (ラット) で認められた影響

投与群	雄
3,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・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	<ul style="list-style-type: none"> ・P-450 2B1/2 含有量増加 ・MCOD、ECOD 及び PCOD 増加
35 ppm 以下	影響なし

(3) ラットを用いた LGL 白血病プロモーション作用検討試験<参考資料>

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 31 に示されている。

なお、ENU をイニシエーターとして Fischer (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⁶。

表 31 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 ²⁾
メトミノストロピン 投与量 ³⁾ [ppm(mg/kg 体重/日)]	0	35 (1.74)	350 (17.4)	3,500 (218)	0	3,500 (170)

¹⁾ : 400 ppm で飲水投与 (試験開始後 4 週間)

²⁾ : 蒸留水を投与 (試験開始後 4 週間)

³⁾ : ENU 処置又は蒸留水投与終了後 1 週間は基礎飼料が給餌され、その後 6~27 週に検体を混餌投与

メトミノストロピン投与群で認められた影響は表 32 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。

⁶ Maekawa et al, (1984) Carcinogenicity of low doses of N-ethyl-N-nitrosourea in F344 rats; A dose-response study. Gann, 75, 177-125

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、いずれの投与群でも全く観察されなかった。

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、本試験は参考資料とした。（参照 2、8）

表 32 メトミノストロビン投与群で認められた影響

群	②	③	④	⑥
ENU 処置	有	有	有	無
メトミノストロビン投与量	35 ppm	350 ppm	3,500 ppm	3,500 ppm
認められた影響	影響なし	影響なし	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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、脾腫大及び精嚢小型化の増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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*)

ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験 [10. (1)] の 2,500 ppm 以上投与群及び 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 [11. (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 をラット又はイヌの血漿に添加し、血漿中 AST、ALT、ALP 及び LDH 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。

本試験の結果、メトミノストロビン並びに代謝物 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、8）

(5) 性ホルモン受容体結合試験 (*in vitro*)

ラットを用いた 2 世代繁殖試験 [12. (1)] において雌性生殖器及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、メトミノストロビン ($3 \times 10^{-6} \sim 3 \times 10^{-4}$ mol/L) の ER 又は 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 に対して結合親和性を示さなかった。（参照 2、8）

(6) 甲状腺ホルモン及び UGT 活性に及ぼす影響検討試験

ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験 [10. (1)] において甲状腺ろ胞細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 週間混餌投与（原体：0、10、35、350、3,500 及び 10,000 ppm、平均検体摂取量は表 33 参照）して、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。

表 33 甲状腺ホルモン及び UGT 活性に及ぼす影響検討試験の平均検体摂取量

投与群(ppm)		10	35	350	3,500	10,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.727	2.54	25.6	258	754
	雌	0.710	2.47	24.9	235	661

各投与群で認められた影響は表 34 に示されている。

本試験において、10,000 ppm 投与群で認められた甲状腺絶対及び比重量増加、3,500 ppm 以上投与群で認められた肝絶対及び比重量増加、T₄ 低値、T₄-UGT 活性増加等は、陽性対照である PB 投与群（100 mg/kg 体重/日、強制経口投与）とほぼ同様の傾向であったことから、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、8）

表 34 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）で認められた影響

投与群	雄	雌
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・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 	<ul style="list-style-type: none"> ・ T₃ 低値及び TSH 高値
3,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ T₄ 低値 ・ T₄-UGT 活性増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制(投与 7 日以降) ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ T₄ 低値 ・ T₄-UGT 活性増加
350 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝絶対及び比重量増加 	350 ppm 以下 影響なし
35 ppm	影響なし	

(7) 免疫毒性試験（ラット）

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 週間混餌投与（原体：0、10、35、350、3,500 及び 10,000 ppm、平均検体摂取量は表 35 参照）して、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が検討された。

表 35 免疫毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群(ppm)			10	35	350	3,500	10,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	特異抗体 産生能試験	雄	0.721	2.54	25.8	263	763
		雌	0.707	2.48	24.7	239	650
	リンパ球 サブセット試験	雄	0.727	2.54	25.6	258	754
		雌	0.710	2.47	24.9	235	661

3,500 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制（10,000 ppm 投与群：投与 7 日以降、3,500 ppm 投与群：投与 23 日以降）及び摂餌量減少（投与 7 日以降）が認められた。

本試験において、メトミノストロピンは、脾臓白血球数及び脾臓リンパ球中の CD3⁺、CD45RA⁺、CD4⁺及び CD8⁺T 細胞比率及び細胞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。このことから、メトミノストロピンの免疫毒性は陰性であると考えられた。（参照 2、8）

（8）解毒試験（ウサギ）

日本白色種ウサギ（雄、一群 1～6 匹、合計 31 匹）にメトミノストロピンを単回強制経口 [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（一群 1 匹）] 投与して、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。

その結果、メトミノストロピ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 体重投与群では脳波の徐波化及び呼吸数の一過性の増加が認められ、1,000 mg/kg 体重投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認められた。1,500 及び 2,000 mg/kg 体重投与群では、脳波の徐波化、心室性の期外収縮及び頻脈、呼吸数の減少及び不規則化、体温低下並びに死亡例がそれぞれ認められた。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、メトミノストロピンを 3,000 mg/kg 体重で単回強制経口投与し、解毒剤の検討が実施された。

解毒剤処置群の試験設計及び結果は表 36 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 5 例中 4 例の死亡が認められた。

メトミノストロピン投与により呼吸抑制が著しく、呼吸停止及び脳波の平坦化が認められた動物に、人工呼吸及び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、8）

表 36 解毒剤処置群の試験設計及び結果

メトミノ 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。第2版の改訂に当たっては、厚生労働省から、土壌残留試験及び作物残留試験（マンゴー）の成績等が新たに追加された。

¹⁴C で標識したメトミノストロビンのラットを用いた動物体内運命試験の結果、投与後 48 時間で 89.4%～93.7%が体内に吸収された後、種々の臓器に広く分布した。反復投与群で僅かに蓄積（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。ラット体内ではフェニル基の水酸化及び *N*-メチル基の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、投与後 48 時間までに投与放射能の大部分が排泄された。尿中の主要成分として代謝物 C、E 及び G（いずれも抱合体を含む）等、糞中の主要成分として代謝物 E（抱合体を含む）等、胆汁中の主要成分として代謝物 C、D、E 及び J（いずれも抱合体を含む）等が認められた。肝臓及び血漿中の主要成分として、未変化のメトミノストロビンのほか、肝臓では代謝物 C、D、K 等、血漿では代謝物 C、G、J、N 等が認められた。

¹⁴C で標識したメトミノストロビンの水稻を用いた植物体内運命試験の結果、処理放射能の可食部への移行は僅かで、主要成分は未変化のメトミノストロビンであり、可食部において 6%TRR を超える代謝物は認められなかった。主要代謝経路は側鎖の水酸化及び *N*-メチル基の脱メチル化反応と考えられた。

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の結果、可食部において、メトミノストロビン並びに代謝物 B 及び J の最大残留値はいずれもマンゴー（果実）において認められ、メトミノストロビンでは 0.38 mg/kg、代謝物 B では 0.06 mg/kg、代謝物 J では 0.02 mg/kg であった。代謝物 K 及び M の最大残留値はいずれも玄米で認められ、代謝物 K では 0.007 mg/kg、代謝物 M では 0.014 mg/kg 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。繁殖能に対する影響、遺伝毒性及び免疫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、肝細胞腺腫及び LGL 白血病の発生頻度増加が認められた。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、評価に当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、Fischer ラットに好発すること、本剤に遺伝毒性は認められなかったことから、発生機序は遺伝毒性メカニズムによるものではないと考えられた。また、ヒトの LGL 白血病は稀であり、腫瘍の生物学的特性もラットと大きく異なっていることから、同腫瘍の増加についてヒトへの外挿性は極めて低いものと結論した。

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。

植物体内運命試験において可食部で 10%TRR を超える代謝物は認められなかったことから、農産物及び魚介類中のばく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 37 に、単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等は表 38 に、それぞれ示されている。

食品安全委員会農薬第五専門調査会は、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/発がん性併合試験試験の 1.6 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 0.016 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量（ADI）と設定した。

また、メトミノストロビン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又は最小毒性量のうち最小値は、マウス及びウサギを用いた一般薬理試験の無毒性量 78.1 mg/kg 体重であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.78 mg/kg 体重を急性参照用量（ARfD）と設定した。

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

ARfD	0.78 mg/kg 体重
（ARfD 設定根拠資料）	一般薬理試験
（動物種）	マウス及びウサギ
（期間）	単回
（投与方法）	強制経口
（無毒性量）	78.1 mg/kg 体重
（安全係数）	100

表 37 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾	
			食品安全委員会 農薬第五専門調査会	参考 (農薬抄録)
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	0、50、2,500、5,000、10,000 ppm	雄：3.3 雌：3.6	雄：3.3 雌：3.6
		雄：0、3.3、167、335、687 雌：0、3.6、178、343、68	雌雄：小葉中心性肝細胞肥大等	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：1.6 雌：1.9	雄：1.6 雌：1.9
		雄：0、1.6、16.3、167 雌：0、1.9、19.7、212	雌：変異肝細胞巢 雄：糸球体硬化等 (3,500 ppm 投与群の雄で肝細胞腺腫及び LGL 白血病の発生頻度増加)	雌：変異肝細胞巢 雄：糸球体硬化等 (3,500 ppm 投与群の雄で肝細胞腺腫及び LGL 白血病の発生頻度増加)
2 世代 繁殖試験	0、30、300、3,000 ppm	親動物 P 雄：2.2 P 雌：24.7 F ₁ 雄：2.5 F ₁ 雌：27.7	親動物 P 雄：2.2 P 雌：24.7 F ₁ 雄：2.5 F ₁ 雌：27.7	
		児動物 P 雄：22.6 P 雌：24.7 F ₁ 雄：25.2 F ₁ 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)	児動物 P 雄：22.6 P 雌：24.7 F ₁ 雄：25.2 F ₁ 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：25 胎児：225	
		母動物：肝補正及び比重量増加等 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：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⁾	
			食品安全委員会 農薬第五専門調査会	参考 (農薬抄録)
マウス	90日間 亜急性 毒性試験	0、300、3,000、10,000 ppm ----- 雄：0、34.1、348、1,200 雌：0、38.4、384、1,310	雄：34.1 雌：38.4 雄：肝腫大 雌：門脈周囲性肝細胞肥 大	雄：34.1 雌：38.4 雄：肝腫大 雌：門脈周囲性肝細胞肥 大
	18か月間 発がん性 試験	0、30、300、3,000 ppm ----- 雄：0、2.88、30.5、312 雌：0、2.70、26.9、279	雄：2.88 雌：2.70 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
	1年間 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 母動物：体重減少/増加抑 制及び摂餌量減少 胎児：過剰肋骨 (催奇形性は認められな い)	母動物：30 胎児：150 母動物：体重減少 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

ADI：許容一日摂取量、NOAEL：無毒性量、SF：安全係数

¹⁾：無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

表 38 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

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 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日) ¹⁾
ラット	急性毒性試験	雌雄：0、300、390、 507、659、857、1,114、 1,448	雌雄：－ 自発運動低下及び筋緊張低下
マウス	一般薬理試験 (一般症状)	雌雄：0、78.1、313、 1,250、5,000	雄：78.1 雄：自発運動低下
	急性毒性試験	雌雄：0、600、780、 1,014、1,318、1,714、 2,228、2,896	雄：780 雌：600 雌雄：自発運動低下
	小核試験	雌雄：125、250、500、 1,000	雌雄：125 雌雄：自発運動低下
ウサギ	一般薬理試験 (一般症状)	雄：0、78.1、313、1,250、 5,000	78.1 自発運動低下、四肢筋及び腹筋緊張低 下、異常歩行等
	一般薬理試験 (脳波)	雄：0、8.1、78.1、313、 1,250	78.1 徐波発現
	一般薬理試験 (体温)	雄：0、8.1、78.1、313、 1,250	313 体温低下
	一般薬理試験 (呼吸、血圧、心 電図、心拍数)	雄：0、78.1、313、1,250、 5,000	313 心拍数減少、呼吸数減少等
	発生毒性試験	0、30、150、750	150 母動物：体重減少及び摂餌量減少
ARfD			NOAEL：78.1 SF：100 ARfD：0.78
ARfD 設定根拠資料			マウス及びウサギ一般薬理試験

ARfD：急性参照用量、NOAEL：無毒性量、SF：安全係数

－：無毒性量は設定できなかった。

¹⁾：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

<別紙1：代謝物/分解物/原体混在物略称>

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 ヒドロキシ E	2-[2-(4-ヒド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 ヒドロキシヒドロキシメチルアミド E	<i>N</i> -ヒドロキシメチル-2-[2-(4-ヒドロキシフェノキシ)フェニル]-(<i>E</i>)-メトキシイミノアセトアミド
E	126B4 ヒドロシミアミド E	2-[2-(4-ヒドロキシフェノキシ)フェニル]-(<i>E</i>)-2-メトキシイミノ-アセトアミド
G	126A5 ヒドロシミアミド E	2-(5-ヒドロキシ-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 ヒドロシミアミド E	2-[2-(2-ヒド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-ヒドロキシフェニル)-(<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 ヒドロキシメチルアミド E	<i>N</i> -ヒドロキシメチル-(<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	126 α ヒドロキシメチルアミド	2-ヒドロキシ- <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	126 α ヒドロシミアミド	2-ヒドロキシ-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)ジベンズ[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
W	126A2 ヒドロキシメチルケトアミド	2-(2-ヒドロキシフェニル)- <i>N</i> -メチル-2-オキソアセトアミド
I	原体混在物	—
II	原体混在物	—
III	原体混在物	—

<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
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)]
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 [=血中血球容積 (PCV)]
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	プロポキシクマリン <i>O</i> -デプロピラーゼ
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

略称	名称
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

<別紙3：作物残留試験>

ーメトミノストロビン及び代謝物 Bー

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	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		代謝物 B		メトミノ ストロビン		代謝物 B	
					公的分析機関				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
			2 ^a	34	0.491	0.468	0.035	0.034	0.412	0.408	0.034	0.033
			2 ^a	41	0.537	0.530	0.041	0.040	0.436	0.426	0.034	0.034
			2 ^a	48	0.262	0.259	0.020	0.020	0.208	0.202	0.019	0.018
	1		1	56	0.038	0.037	<0.005	<0.005	0.055	0.053	<0.005	<0.005
			2 ^a	34	0.156	0.151	0.010	0.010	0.156	0.155	0.008	0.008
			2 ^a	42	0.138	0.132	0.010	0.010	0.129	0.128	0.007	0.007
			2 ^a	49	0.103	0.100	0.007	0.007	0.127	0.126	0.005	0.005
水稲 (玄米) 2001 年度	1	1.5 ^G	1	35 ^a	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 ^a	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 (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) 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
			2 ^a	34	4.35	4.30	0.35	0.34	5.74	5.61	0.35	0.34
			2 ^a	41	6.55	6.48	0.51	0.50	6.30	6.10	0.38	0.37
			2 ^a	48	3.00	2.98	0.19	0.19	3.86	3.78	0.23	0.22
	1		1	56	0.38	0.37	0.03	0.02	0.33	0.32	0.02	0.02
			2 ^a	34	1.81	1.78	0.14	0.14	1.60	1.55	0.09	0.08
			2 ^a	42	1.16	1.14	0.09	0.09	1.06	1.04	0.06	0.06
			2 ^a	49	0.49	0.47	0.03	0.03	0.65	0.65	0.04	0.03
水稲 (稲わら) 2001 年度	1	1.5 ^G	1	35 ^a	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 ^a	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

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	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		代謝物 B		メトミノ ストロビン		代謝物 B	
					公的分析機関				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 (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
マンゴー [果実(果皮 を含む、種 子を除く)] 2017 年度	1	0.378 ^{SC}	3	1	0.07	0.07	0.01	0.01	/	/		
				3	0.04	0.04	<0.01	<0.01				
				7	0.05	0.05	0.01	0.01				
				14	0.04	0.04	0.01	0.01				
	1	0.427 ^{SC}	3	1	0.35	0.34	0.06	0.06	/	/		
				3	0.38	0.38	0.06	0.06				
				7	0.29	0.28	0.04	0.04				
			13	0.23	0.22	0.02	0.02					

注) / : 該当なし、G : 粒剤、SC : フロアブル剤

- ・農薬の使用回数、使用時期が登録された使用方法から逸脱している場合は、使用回数及び PHI に^aを付した。

－代謝物 J、K 及び M－

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	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*)												
					公的分析機関						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	
水稲 (玄米) 1994 年度	1	1.8 ^G	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	
			2 ^a	34	0.033	0.032	0.026	0.025	0.033	0.033	0.030	0.030	0.021	0.021	0.027	0.027	
			2 ^a	41	0.044	0.043	0.036	0.035	0.041	0.040	0.035	0.034	0.027	0.025	0.036	0.035	
			2 ^a	48	0.023	0.022	0.017	0.017	0.017	0.017	0.015	0.015	0.012	0.012	0.021	0.021	
	1		1	56	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.006	<0.006	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.006	<0.006
			2 ^a	34	0.020	0.019	0.008	0.008	0.008	0.008	0.011	0.011	0.007	0.007	0.008	0.008	
			2 ^a	42	0.013	0.013	0.008	0.008	0.006	0.008	0.009	0.009	0.006	0.006	0.009	0.009	
			2 ^a	49	0.011	0.011	0.005	0.005	<0.006	<0.006	0.008	0.008	0.005	0.005	0.006	0.006	
水稲 (稲わら) 1994 年度	1	1.8 ^G	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	
			2 ^a	34	0.33	0.32	0.21	0.20	0.07	0.07	0.37	0.37	0.23	0.22	0.09	0.09	
			2 ^a	41	0.46	0.44	0.35	0.34	0.10	0.09	0.36	0.33	0.40	0.38	0.10	0.10	
			2 ^a	48	0.31	0.30	0.18	0.17	0.07	0.06	0.26	0.24	0.21	0.19	0.08	0.07	
	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 ^a	34	0.12	0.12	0.08	0.08	0.03	0.02	0.11	0.11	0.07	0.06	0.05	0.05	
			2 ^a	42	0.11	0.11	0.05	0.05	<0.02	<0.02	0.09	0.08	0.05	0.04	0.03	0.03	
			2 ^a	49	0.07	0.07	0.03	0.02	<0.02	<0.02	0.06	0.06	0.03	0.03	0.03	0.03	

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	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*)											
					公的分析機関						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
マンゴー [果実(果皮 を含む、種 子を除く)] 2017年度	1	0.378 ^{SC}	3	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/		/		/		/	
				3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01								
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01								
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01								
	1	0.427 ^{SC}	3	1	0.02	0.02	<0.01	<0.01	/		/		/		/	
				3	0.02	0.02	<0.01	<0.01								
				7	0.01	0.01	<0.01	<0.01								
				13	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01								

注) / : 該当なし、G : 粒剤、SC : フロアブル剤

* : 換算係数は、代謝物 J : 0.947、代謝物 K : 1.052、代謝物 M : 1.164。

・ 農薬の使用回数が登録された使用方法から逸脱している場合は、使用回数に a を付した。

<参照>

- 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（平成 17 年 11 月 29 日付け厚生労働省告示第 499 号）
- 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）：バイエルクロップサイエンス株式会社、一部公表
- 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
- 4 食品健康影響評価について（平成 20 年 12 月 9 日付け厚生労働省発食安第 1209005 号）
- 5 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 22 年 3 月 4 日付け府食第 158 号）
- 6 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（平成 23 年 3 月 28 日付け厚生労働省告示第 80 号）
- 7 食品健康影響評価について（令和 3 年 2 月 9 日付け厚生労働省発生食 0209 第 7 号）
- 8 農薬抄録メトミノストロビン（殺菌剤）（令和 2 年 3 月 30 日改訂）：住商アグロインターナショナル株式会社、一部公表
- 9 メトミノストロビン 20%SC 土壌残留試験（黒ボク土・施設）報告書：株式会社化学分析コンサルタント、2019 年、未公表
- 10 メトミノストロビン 20%SC 土壌残留試験（黒ボク土・露地）報告書：株式会社化学分析コンサルタント、2019 年、未公表
- 11 メトミノストロビン 20%SC 土壌残留試験（砂丘未熟土・露地）報告書：株式会社化学分析コンサルタント、2019 年、未公表
- 12 メトミノストロビン 20%SC マンゴー作物残留試験報告書：株式会社分析化学コンサルタント、2017 年、未公表
- 13 平成 17～19 年の食品摂取頻度・摂取量調査（薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会資料、2014 年 2 月 20 日）