

【事務局より】
 疫学以外の公表文献3報がリスク管理機関から提出されました。

「No.」～「備考」は、基本的にリスク管理機関から提出された資料のままの記載としています。ただし、誤記と考えられた記載については赤字で修正しています。

「分類の判断の理由」には論文の概要等を記載しています。

各文献の研究結果の分類（「評価に使用する可能性のある文献」/「評価に使用しない文献」）及び分類の判断理由に記載する内容について、御検討ください。

通し No.	No.	文献名	ジャーナル名等	公表年	著者名	著者の所属機関	書誌情報	研究分野	原著/総説	海外評価書での引用の有無	トシエでの引用の有無	in vivo (動物種)/in vitro	用量 (mg/kg体重又は mg/kg体重/日)	NOAEL / NOEL	LOAEL / LOEL	Klimisch コード	評価の目的との適合性に関する情報	備考	研究結果の分類	分類の判断理由
1	1	Toxicokinetic Study on Single Dose of Metamitron to Rat	J Environ Occup Med, (2013) Vol. 30(2), p. 122-125	2013	Zhang et al.	Department of Healthcare and Toxicology, School of Public Health, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China	Article ID: 10063617(2013)020122 03	General toxicity/metabolism	original	-	-	rat	Male: 2000 mg/kg Female: 1360 mg/kg	-	-	2	Toxicokinetic study, no test protocol guideline cited	Provides information on absorption, distribution, and elimination of metamitron	<p>【玉井専門委員より】 評価に使用する可能性のある文献：トキシコキネティクスstudyとして、高投与量での試験であり、公表文献（疫学以外）として採用することだと思います。</p> <p>【美谷島専門委員より】 評価に使用する可能性のある文献</p> <p>【與語専門委員より】 評価に使用しない文献：同様の試験報告が評価書にあるため。</p> <p>【加藤専門参考人より】 評価に使用する可能性のある文献：(1)～(5)の試験【評価書案 II.5.(1)～(5)】と比べて投与量が高用量での情報ですので、評価に用いられれば良いと思います。</p> <p style="text-align: right;">事務局追記</p> <p>【文献の概要等】 ・ラットの動物体内動態に関する文献</p> <p>・SDラット（一群雌雄各4匹）に、非標識メタミロンを2,000 mg/kg 体重（雄）又は1,360 mg/kg体重（雌）で単回経口投与し、血中濃度推移、体内分布及び尿及び糞中排泄について検討された。血中薬物動態学的パラメータは、雄でT_{1/2}(Ka) : 0.69 hr、T_{1/2}(Ke) : 2.12 hr、CL : 2.59 L/(h·kg)、Vd : 8.33 L/kg、AUC:975 mg/(L·h)であり、雌でT_{1/2}(Ka) : 0.77hr、T_{1/2}(Ke) : 7.34hr、CL : 0.78 L/(h·kg)、Vd : 10.8 L/kg、AUC: 1590 mg/(L·h)であった。体内分布では、投与4時間後に、肝臓、心臓及び脂肪において血漿中濃度よりも高く認められ、最高濃度は肝臓 > 心臓 > 脳 > 脾臓 > 脂肪 > 筋肉 > 肺 > 腎臓 > 精巢の順に高かった。投与されたメタミロンは投与後7日間までに糞中に71.4%、尿中8.91%排泄された。</p> <p>・海外評価書 [EPA(2024)及びHC(2025)]に記載されている。</p>	

通し No.	No.	文献名	ジャーナル名等	公表年	著者名	著者の所属機関	書誌情報	研究分野	原著/総説	海外評価書での引用の有無	ドシエでの引用の有無	in vivo (動物種)/ in vitro	用量 (mg/kg体重又は mg/kg体重/日)	NOAEL / NOEL	LOAEL / LOEL	Klimisch コード	評価の目的との適合性に関する情報	備考	研究結果の分類	分類の判断理由
2	2	Toxicokinetics, Recovery, and Metabolism of Metamitron in Goat	J. Agric. Food Chem. (2003), 51, 5977-5984	2003	Debnath et al.	Department of Pharmacology and Toxicology, West Bengal University of Animal and Fishery Sciences, Mohanpur, Nadia 741 252, West Bengal, India,	Article ID: 10.1021/jf034541u	General toxicity/ metabolism	original	-	-	Goat	単回経口投与: 278 mg/kg 7日間反復経口投与: 30 mg/kg (followed by 30 mg/kg for 7 days)	-	-	2	Toxicokinetic study, no test protocol guideline cited	Provides information on absorption, distribution, and elimination of metamitron	【与語専門委員より】 評価に使用する可能性のある文献：血中濃度や解毒代謝の情報があるため。 【加藤専門参考人より】 この論文では乳汁移行に関するデータがなく、残留中放射能を調べている筋肉や脂肪もどこの部位かわかりません。尿や糞、肝臓や腎臓の値はありますが、現状で書かれている④ヤギ【評価書案II.4.(4)④】の試験に加えて、乳汁などがない結果を追加で加える必要があるのかわかりません。ただし、この論文では非常に投与量が高いので、その点をどう考えるかだと思います。 事務局追記 【文献の概要等】 ・ヤギの動物体内動態に関する文献 ・ヤギ (Black Bengal) にメタミトロンを278 mg/kgの用量で単回経口投与して血中濃度推移、体内分布、代謝及び排泄について検討された。また、30 mg/kgの用量で7日間反復経口投与し、肝ミクロソーム中のP450含量が測定された。単回経口投与されたメタミトロンは、投与5分後の血液中に12.0 µg/mLで検出され、4時間後に最高値84.3 µg/mLを示し、36時間後に14.6 µg/mLとなった。吸収速度定数 (Ka) は0.69 h ⁻¹ であった。AUCから求めた見かけの分布容積 (Vd _{area} , 2.00 L/kg) 及び消失半減期 (t _{1/2β} , 8.98 h) の値は、体内での広範な分布と長期的な残留を示唆した。その他の薬物動態学的パラメータの値から、メタミトロンが組織よりも血液中に保持されることが示唆された。単回経口投与後4日のメタミトロンは副腎において高く認められ、次いで胆汁で高かった。腎クリアランス (Cl _R) が肝クリアランス (Cl _H) より高い値を示したことから、メタミトロンは糞 (20%~26%) よりも尿 (34%~40%) を介して排泄されたと考えられた。尿及び糞中において、メタミトロン及び代謝物M-1が認められた。メタミトロンを30 mg/kgの用量で7日間反復経口投与した結果、肝ミクロソーム中のシトクロムP450含量が増加し、メタミトロンは酸化的脱アミノ化が示唆された。	
	3	Toxicokinetics, Recovery, and Metabolism of Metamitron in Goat	J. Agric. Food Chem. (2003), 51, 5977-5984	2003	Debnath et al.	Department of Pharmacology and Toxicology, West Bengal University of Animal and Fishery Sciences, Mohanpur, Nadia 741 252, West Bengal, India,	Article ID: 10.1021/jf034541u	Acute Toxicity	original	-	-	Goat	222, 278, 370, 445 mg/kg	222	278	2	Single minimum oral toxic dose	Provides information on acute toxicity signs, however, no quantitative results or provided in the publication for this endpoint	【与語専門委員より】 評価に使用しない文献：動態に関する有用な情報がないため。 【文献の概要等】 ・ヤギの動物体内動態に関する文献 ・ヤギ (Black Bengal) の動物体内動態試験の用量設定のため、一群雌雄各1匹に、メタミトロンを222、278、370及び445 mg/kgの用量で単回経口投与した。222 mg/kg投与群では毒性症状は認められなかった。278 mg/kg投与群では毒性症状 (投与後2時間以内：抑うつ状態、傾眠、歯ぎしり及び呼吸困難、投与後3時間以内：徐脈、呼吸数の低下及び鼓脹形成、投与12時間後：排尿及び排便頻度の減少) が認められたが、投与24時間後に消失した。死亡例は認められなかった。370 mg/kg投与群及び445 mg/kg投与群では、278 mg/kg投与群でみられた毒性症状がより強く発現した。	
	4	Toxicokinetics, Recovery, and Metabolism of Metamitron in Goat	J. Agric. Food Chem. (2003), 51, 5977-5984	2003	Debnath et al.	Department of Pharmacology and Toxicology, West Bengal University of Animal and Fishery Sciences, Mohanpur, Nadia 741 252, West Bengal, India,	Article ID: 10.1021/jf034541u	Repeat Dose Toxicity	original	-	-	Goat	20, 30, 40 mg/kg	30	40	2	Maximum nontoxic oral dose upon repeat oral exposure for 7 days	Provides information on repeat dose toxicity signs, however, no quantitative results or provided in the publication for this endpoint	【与語専門委員より】 評価に使用しない文献：動態のことも若干触れているものの有用な情報がないため。 【文献の概要等】 ・ヤギの動物体内動態に関する文献 ・ヤギ (Black Bengal) の動物体内動態試験の用量設定のため、一群雌雄各1匹に、メタミトロンを20、30及び40 mg/kgの用量で7日間反復経口投与された。20 mg/kg投与群及び30 mg/kg投与群では毒性症状は認められなかった。40 mg/kg投与群では最終投与10分以内に毒性症状 (抑うつ状態、傾眠、皮膚刺激、活動性低下、食欲不振) が認められた。	

通し No.	No.	文献名	ジャーナル名等	公表年	著者名	著者の所属機関	書誌情報	研究分野	原著/ 総説	海外評 価書での 引用の 有無	ドシエ での引用 の有無	<i>in vivo</i> (動 物種)/ <i>in vitro</i>	用量 (mg/kg体重又は mg/kg体重/日)	NOAEL / NOEL	LOAEL / LOEL	Klimisch コード	評価の目的との 適合性に関する情 報	備考	研究 結果 の分類	分類の判断理由
3	5	Metabolism of Metamitron in Goat Following a Single Oral Administration of a Nontoxic Dose Level: A Continued Study	J. Agric. Food Chem. (2004), 52, 7377-7381	2004	Chanda et al.	Department of Pharmacology and Toxicology, West Bengal University of Animal and Fishery Sciences, Mohanpur, Nadia, 741 252 West Bengal, India	Article ID: 10.1021/jf048808g	General toxicity/metabolism	original	-	-	Goat	30 mg/kg	-	-	2	Toxicokinetic study, no test protocol guideline cited	Provides information on absorption, distribution, and elimination of metamitron	<p>【与語専門委員より】 評価に使用しない文献：同様の試験報告が評価書にあるため。</p> <p>【加藤専門参考人より】 通し番号No. 2の論文の投与量を下げた論文なので、同様のコメントです。</p> <p>【文献の概要等】 ・ヤギの動物体内動態に関する文献</p> <p>・ヤギ (Black Bengal) にメタミトロンを30mg/kgの用量で単回経口投与し、血中濃度推移、体内分布、代謝及び排泄について検討された。投与されたメタミトロンは、投与5分後の血液中に2.23 µg/mL検出され、1時間後に最高値3.43 µg/mLを示し、12時間後に1.04 µg/mLとなった。代謝物M-1は、投与5分後に血液中に0.47 µg/mL検出され、6時間後に最高値5.12 µg/mLを示し、96時間後に1.06 µg/mLとなった。メタミトロンの消失半減期 ($T_{1/2\alpha}$) 及び全身クリアランス (Cl_B) は、3.63 hr及び1.36 L/kg/hであり、代謝物M-1の$T_{1/2\alpha}$及びCl_Bは38.2 hr及び0.091 L/kg/hであったことから、代謝物M-1がヤギの血液および組織中に長く残存することが示唆された。</p> <p>メタミトロンは、糞及び尿中に最大で投与後48時間及び72時間まで検出された。代謝物M-1は尿及び糞中に最大で投与後168時間及び144時間まで検出された。投与後6日に採取した肺、副腎、卵巣、精巣、乳腺を除く臓器・組織において、代謝物M-1が残留していた。</p>	