

(案)

農薬評価書

ダゾメット、メタム及び
メチルイソチオシアネート

2015年2月

食品安全委員会農薬専門調査会

目 次

	頁
○ 総合評価.....	ii
(1) ダゾメットの評価の要約.....	ii
(2) メタムの評価の要約.....	iii
①メタムアンモニウム塩の評価の要約.....	iii
②メタムナトリウム塩及びメタムカリウム塩の評価の要約.....	iii
(3) メチルイソチオシアネートの評価の要約.....	iv
(4) 総合評価.....	iv
 ○ 第一部	
ダゾメット評価書	1-1
 ○ 第二部	
メタム評価書	2-1
 ○ 第三部	
メチルイソチオシアネート評価書	3-1

総合評価

ジチオカーバメート系殺線虫剤・殺菌剤・殺虫剤・除草剤であるダゾメット及びメタムは、メチルイソチオシアネート（MITC）に分解され効果を示すと考えられている。

これらの化合物はそれぞれ独立した毒性試験等が行われており、同一の物質として合わせて評価できないことから、個別に評価した。その上で、ダゾメット及びメタムは、水の存在下で MITC に容易に分解され、植物体内では概ね MITC として存在すると考えられることから総合評価を実施した。なお、ダゾメット、メタム（メタムアンモニウム塩、メタムナトリウム塩及びメタムカリウム塩）及び MITC の個別の評価については、それぞれ第一部から第三部まで示されている。

なお、ダゾメット及びメタムの代謝物として MITC が生成されることから、ダゾメット及びメタムの評価に当たっては、MITC 評価書も参照した。

（１）ダゾメットの評価の要約

ジチオカーバメート系の殺線虫剤、殺菌剤、殺虫剤及び除草剤である「ダゾメット」（CAS No. 533-74-4）について、農薬抄録及び各種資料（JMPR、豪州及び EU）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（トマト、はつかだいこん等）、作物残留、亜急性毒性（ラット及びイヌ）、亜急性神経毒性（ラット）、慢性毒性（ラット及びイヌ）、発がん性（ラット及びマウス）、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、ダゾメット投与による影響は、主に体重（増加抑制）、血液（貧血）、肝臓（重量増加等）及び脾臓（ヘモジデリン沈着等）に認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった。

ウサギを用いた発生毒性試験において、着床後胚損失率の増加及び生存胎児数の減少が認められた。ラットでは催奇形性は認められなかった。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 0.4 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 0.004 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

また、ダゾメット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、イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験の 2.8 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 0.028 mg/kg 体重を急性参照用量（ARfD）と設定した。

(2) メタムの評価の要約

①メタムアンモニウム塩の評価の要約

ジチオカーバメート系の土壌くん蒸剤である「メタムアンモニウム塩」(CAS No. 39680-90-5) 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(キャベツ及びだいこん)、作物残留、亜急性毒性(ラット及びマウス)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット及びマウス)、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、メタムアンモニウム塩投与による影響は、主に体重(増加抑制)及び胃(前胃角化亢進、腺胃粘膜上皮過形成等)に認められた。発がん性、催奇形性及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた2世代繁殖試験において、生存児数減少、死産児数増加等が認められた。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験及びラットを用いた2世代繁殖試験の0.5 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0.005 mg/kg 体重/日をADIと設定した。

また、メタムアンモニウム塩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、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の3 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0.03 mg/kg 体重をARfDと設定した。

②メタムナトリウム塩及びメタムカリウム塩の評価の要約

ジチオカーバメート系の土壌くん蒸剤である「メタムナトリウム塩」(CAS No. 137-42-8) 及び「メタムカリウム塩」(CAS No. 137-41-7) について、農薬抄録及び各種資料(EU 及び豪州)を用いて食品健康影響評価を実施した。

メタムカリウム塩については、メタムナトリウム塩と毒性が同等と考えられることから、ADI等の設定に当たってはメタムナトリウム塩の各種試験結果を基に評価を行った。

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(だいこん、トマト等)、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、メタムナトリウム塩投与による影響は、主に体重(増加抑制)、血液(貧血)、胃(前胃粘膜上皮過形成)及び膀胱(粘膜上皮過形成)に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった。

ラット及びウサギを用いた発生毒性試験において、母動物に毒性の認められる

用量で髄膜瘤等が認められた。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 0.75 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 0.0075 mg/kg 体重/日を ADI と設定した。

また、メタムナトリウム塩及びカリウム塩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、ラット及びウサギを用いた発生毒性試験の 2.16 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 0.021 mg/kg 体重を ARfD と設定した。

(3) メチルイソチオシアネートの評価の要約

殺線虫剤、殺菌剤、殺虫剤及び除草剤である「メチルイソチオシアネート (MITC)」(CAS No. 556-61-6) について、農薬抄録及び各種資料 (豪州及び EU) 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 (ラット及びイヌ)、植物体内運命 (トマト、だいこん等)、作物残留、亜急性毒性 (ラット、マウス及びイヌ)、亜急性神経毒性 (ラット)、慢性毒性 (イヌ)、慢性毒性/発がん性併合 (ラット及びマウス)、3 世代及び 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、MITC 投与による影響は、主に体重 (増加抑制)、肝臓 (重量増加、肝細胞脂肪変性等) 及び前胃 (肥厚等) に認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験及び 1 年間慢性毒性試験の 0.4 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 0.004 mg/kg 体重/日を ADI と設定した。

また、MITC 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、マウス及びウサギを用いた一般薬理試験の 10 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 0.1 mg/kg 体重を ARfD と設定した。

(4) 総合評価

食品安全委員会農薬専門調査会は、ダゾメット及びメタムは農薬として散布された後、土壤中で MITC に分解され、植物体内では概ね MITC として残留すると考えられることから、ダゾメット、メタム及び MITC における農産物中の暴露評価対象物質を MITC と設定した。また、これら 3 物質の総合的な評価には、活性成分である MITC に基づく評価を適用するのが適当であると判断した。

MITC 投与により行われた各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験及び 1 年間慢性毒性試験の 0.4 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 0.004 mg/kg 体重/日をダゾメット、メタム及び MITC のグループ一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

MITC 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、マウス及びウサギを用いた一般薬理試験の 10 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 0.1 mg/kg 体重をダゾメット、メタム及び MITC のグループ急性参照用量 (ARfD) と設定した。

<ダゾメット、メタム及び MITC のグループ ADI 及びグループ ARfD>

ADI	0.004 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料①)	亜急性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	90 日間
(投与方法)	強制経口投与
(無毒性量)	0.4 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料②)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1 年間
(投与方法)	強制経口投与
(無毒性量)	0.4 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100
ARfD	0.1 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)	強制経口投与
(無毒性量)	10 mg/kg 体重
(安全係数)	100

(案)
第一部
農薬評価書

ダゾメット

2015年2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.....	6
I. 評価対象農薬の概要.....	7
1. 用途.....	7
2. 有効成分の一般名.....	7
3. 化学名.....	7
4. 分子式.....	7
5. 分子量.....	7
6. 構造式.....	7
7. 開発の経緯.....	7
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.....	14
2. 植物体内運命試験.....	15
(1) トマト.....	15
(2) はつかだいこん.....	16
(3) はくさい.....	17
3. 土壌中運命試験.....	17
(1) 好氣的土壌中運命試験.....	17
4. 水中運命試験.....	18
(1) 加水分解試験①.....	18
(2) 加水分解試験②.....	19
(3) 加水分解試験③.....	21
(4) 水中光分解試験.....	21
5. 土壌残留試験.....	22
6. 作物残留試験.....	23
7. 一般薬理試験.....	23
8. 急性毒性試験.....	24
(1) 急性毒性試験.....	24

(2) 急性神経毒性試験	26
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	27
10. 亜急性毒性試験.....	27
(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)	27
(2) 91 日間亜急性毒性試験 (マウス) <参考資料>	28
(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)	28
(4) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)	29
(5) 21 日間亜急性吸入毒性試験 (ラット) <参考資料>	30
(6) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ) <参考資料>	30
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....	30
(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)	30
(2) 2 年間慢性毒性試験 (ラット) ①.....	31
(3) 2 年間慢性毒性試験 (ラット) ②<参考資料>	32
(4) 2 年間発がん性試験 (ラット)	32
(5) 18 か月間発がん性試験 (マウス)	33
12. 生殖発生毒性試験.....	34
(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)	34
(2) 発生毒性試験 (ラット)	34
(3) 発生毒性試験 (ウサギ) ①	35
(4) 発生毒性試験 (ウサギ) ②	35
(5) 発生毒性試験 (ウサギ) ③	35
13. 遺伝毒性試験.....	36
III. 食品健康影響評価.....	38
・ 別紙 1 : 代謝物/分解物略称	47
・ 別紙 2 : 検査値等略称	48
・ 別紙 3 : 作物残留試験成績	49
・ 参照.....	64

＜審議の経緯＞

1980 年	12 月	6 日	初回農薬登録
2005 年	11 月	29 日	残留農薬基準告示（参照 1）
2013 年	3 月	29 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：だいこん（つまみ菜及び間引き菜））
2013 年	6 月	11 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 0611 第 15 号）、関係書類の接受（参照 2～6）
2013 年	6 月	17 日	第 478 回食品安全委員会（要請事項説明）
2014 年	2 月	27 日	第 35 回農薬専門調査会評価第一部会
2014 年	10 月	29 日	第 40 回農薬専門調査会評価第一部会
2014 年	11 月	28 日	第 41 回農薬専門調査会評価第一部会
2015 年	1 月	21 日	第 118 回農薬専門調査会幹事会
2015 年	2 月	3 日	第 547 回食品安全委員会（報告）

＜食品安全委員会委員名簿＞

（2012 年 7 月 1 日から）

熊谷 進（委員長）
佐藤 洋（委員長代理）
山添 康（委員長代理）
三森国敏（委員長代理）
石井克枝
上安平冽子
村田容常

＜食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿＞

（2014 年 3 月 31 日まで）

・幹事会

納屋聖人（座長）	上路雅子	松本清司
西川秋佳*（座長代理）	永田 清	山手丈至**
三枝順三（座長代理**）	長野嘉介	吉田 緑
赤池昭紀	本間正充	

・評価第一部会

上路雅子（座長）	津田修治	山崎浩史
赤池昭紀（座長代理）	福井義浩	義澤克彦
相磯成敏	堀本政夫	若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑 (座長)	桑形麻樹子	藤本成明
松本清司 (座長代理)	腰岡政二	細川正清
泉 啓介	根岸友恵	本間正充

・評価第三部会

三枝順三 (座長)	小野 敦	永田 清
納屋聖人 (座長代理)	佐々木有	八田稔久
浅野 哲	田村廣人	増村健一

・評価第四部会

西川秋佳* (座長)	川口博明	根本信雄
長野嘉介 (座長代理*; 座長**)	代田眞理子	森田 健
山手丈至 (座長代理**)	玉井郁巳	與語靖洋
井上 薫**		* : 2013 年 9 月 30 日まで
		** : 2013 年 10 月 1 日から

(2014 年 4 月 1 日から)

・幹事会

西川秋佳 (座長)	小澤正吾	林 真
納屋聖人 (座長代理)	三枝順三	本間正充
赤池昭紀	代田眞理子	松本清司
浅野 哲	永田 清	與語靖洋
上路雅子	長野嘉介	吉田 緑

・評価第一部会

上路雅子 (座長)	清家伸康	藤本成明
赤池昭紀 (座長代理)	林 真	堀本政夫
相磯成敏	平塚 明	山崎浩史
浅野 哲	福井義浩	若栗 忍
篠原厚子		

・評価第二部会

吉田 緑 (座長)	腰岡政二	本間正充
松本清司 (座長代理)	佐藤 洋	根岸友恵
小澤正吾	杉原数美	山本雅子
川口博明	細川正清	吉田 充
桑形麻樹子		

・評価第三部会

三枝順三 (座長)	高木篤也	中山真義
納屋聖人 (座長代理)	田村廣人	八田稔久
太田敏博	中島美紀	増村健一
小野 敦	永田 清	義澤克彦

・評価第四部会

西川秋佳 (座長)	佐々木有	本多一郎
長野嘉介 (座長代理)	代田眞理子	山手丈至

井上 薫
加藤美紀

玉井郁巳
中塚敏夫

森田 健
與語靖洋

<第 35 回農薬専門調査会評価第一部会専門参考人名簿>

林 真

平塚 明

要 約

ジチオカーバメート系の殺線虫剤、殺菌剤、殺虫剤及び除草剤である「ダゾメット」(CAS No. 533-74-4) について、農薬抄録及び各種資料 (JMPR、豪州及び EU) 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 (トマト、はつかだいこん等)、作物残留、亜急性毒性 (ラット及びイヌ)、亜急性神経毒性 (ラット)、慢性毒性 (ラット及びイヌ)、発がん性 (ラット及びマウス)、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、ダゾメット投与による影響は、主に体重 (増加抑制)、血液 (貧血)、肝臓 (重量増加等) 及び脾臓 (ヘモジデリン沈着等) に認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった。

ウサギを用いた発生毒性試験において、着床後胚損失率の増加及び生存胎児数の減少が認められた。ラットでは催奇形性は認められなかった。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 0.4 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 0.004 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

また、ダゾメット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、イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験の 2.8 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 0.028 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

殺線虫剤・殺菌剤・殺虫剤・除草剤

2. 有効成分の一般名

和名：ダゾメット

英名：dazomet

3. 化学名

IUPAC

和名：テトラヒドロ-3,5-ジメチル-1,3,5-チアジアジン-2-チオン

英名：tetrahydro-3,5-dimethyl-1,3,5-thiadiazine-2-thione

CAS (No. 533-74-4)

和名：テトラヒドロ-3,5-ジメチル-2H-1,3,5-チアジアジン-2-チオン

英名：tetrahydro-3,5-dimethyl-2H-1,3,5-thiadiazine-2-thione

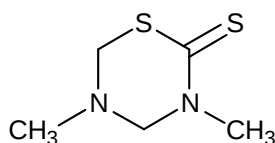
4. 分子式

$C_5H_{10}N_2S_2$

5. 分子量

162.3

6. 構造式



7. 開発の経緯

ダゾメットはジチオカーバメート剤であり、1968年にベルギーで最初に農薬登録され、現在までに46か国で登録されている。土壌に含まれる水分によってメチルイソチオシアネート（MITC：活性成分、ガス）に変換され、菌類に対しては親核性原子団（SH基等）と反応し、線虫に対しては神経系、循環器系や呼吸器系を損傷し、雑草に対しては種子に作用し、それぞれ殺菌効果、殺線虫効果及び除草効果を示すと考えられている。今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（適用拡大：だいこん（つまみ菜及び間引き菜））がなされている。また、ポジティブリスト制度導入に基づく暫定基準が設定されている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験〔II.1～4〕は、ダゾメットのチアジアジン環 2 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「 $[\text{thi-}^{14}\text{C}]$ ダゾメット」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）からダゾメットに換算した値（mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$ ）を示した。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

SD ラットを用いた動物体内運命試験が実施された。試験構成は表 1 に示されている。

表 1 動物体内運命試験（ラット）における試験構成

試験群	標識体	用量	投与回数 投与経路	例数	検討項目
A	$[\text{thi-}^{14}\text{C}]$ ダゾメット	10 mg/kg 体重 ^{a)} 100 mg/kg 体重 ^{b)}	単回 経口	一群雌雄 各 5 匹	血漿中濃度推移
B	$[\text{thi-}^{14}\text{C}]$ ダゾメット	10 mg/kg 体重 ^{a)} 100 mg/kg 体重 ^{b)}	単回、反復（低 用量） ^{c)} 経口	一群雌雄 各 5 匹	尿糞及び呼気中排泄・体内分布・代謝物
C	$[\text{thi-}^{14}\text{C}]$ ダゾメット	10 mg/kg 体重 ^{a)} 100 mg/kg 体重 ^{b)}	単回 経口	一群雌雄 各 3 匹	胆汁中排泄・代謝物
D	$[\text{thi-}^{14}\text{C}]$ ダゾメット	10 mg/kg 体重 ^{a)}	反復（7 日間） 経口	一群雌雄 各 1 匹	体内分布・オートラジオグラフィー
E	$[\text{thi-}^{14}\text{C}]$ ダゾメット	100 mg/kg 体重 ^{b)}	単回 経口	性別例数 不明	組織中代謝物
F	$[\text{thi-}^{14}\text{C}]$ ダゾメット	10 mg/kg 体重 ^{a)} 100 mg/kg 体重 ^{b)}	単回 経口	一群雌雄 各 3 匹	体内分布・尿中排泄・代謝物

a)：以下各試験において「低用量」という。b)：以下各試験において「高用量」という。

c)：14 日間非標識体投与の後、標識体単回投与。

（1）吸収

①血漿中濃度推移

試験群 A において、 $[\text{thi-}^{14}\text{C}]$ ダゾメットを低用量及び高用量で雌雄ラットに単回経口投与後の血漿中濃度推移が検討された。

薬物動態学的パラメータは表 2 に示されている。

雌雄ラットにおける血漿中濃度は、低用量では投与 1 時間後に C_{max} （1.60～2.07 $\mu\text{g/g}$ ）に達した後漸減したが、高用量では投与 15～30 分後に C_{max} （11.6～16.9 $\mu\text{g/g}$ ）に達し、雄では 2 時間、雌では 6 時間まで比較的高い濃度で推移したのち漸減した。血漿中濃度は、雌ラットの方が雄ラットに比べ高かった。（参照 2）

表 2 薬物動態学的パラメータ

投与量	10 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌
T _{max} (hr)	1.0	1.0	0.25	0.5
C _{max} (μg /g)	1.60	2.07	11.6	16.9
T _{1/2} (hr)	60.9	68.7	60.8	71.1
AUC (hr・μg/g)	44.0	64.7	284	494

②吸収率

尿、糞及び呼気中排泄試験 [1. (4)①] から得られた尿中排泄率、呼気中排泄率、カーカス¹及び組織並びにケージ洗浄液の合算値から、ダズメットの単回投与後の吸収率は低用量で少なくとも 92.8%、高用量で少なくとも 96.4%であると考えられた。（参照 2）

（2）分布

①体内分布-1

試験群 D において、[thi-¹⁴C]ダズメットを低用量で反復経口投与後の体内分布試験が実施された。

7 日間反復経口投与後の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。

放射能濃度は大部分の臓器及び組織で最終投与 6 時間後に最高値を示したが、肝臓や消化管では投与 1 時間後でやや高かった。臓器及び組織中では甲状腺が最も高く、次いで腎臓、肝臓及び肺で比較的高い濃度が認められた。

全身オートラジオグラフィーの結果は概ね組織中放射能濃度の定量値と関連するものであった。（参照 2）

表 3 7 日間反復経口投与後の主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (μg/g)

投与後 時間 (hr)	雄	雌
1	甲状腺(97.9)、消化管(57.0)、肝臓(30.9)、腎臓(19.4)、副腎(9.74)、血液(7.28)、肺(7.27)、脾臓(4.43)、心臓(4.42)、カーカス(3.97)	甲状腺(85.3)、消化管(76.1)、腎臓(29.2)、肝臓(15.0)、肺(13.7)、血液(9.49)、副腎(8.31)、卵巣(7.79)、心臓(6.34)、脾臓(5.36)
6	甲状腺(108)、肝臓(27.9)、腎臓(23.1)、消化管(19.9)、副腎(10.9)、肺(8.50)、血液(6.79)、カーカス(4.95)、心臓(4.50)、脾臓(4.42)	甲状腺(153)、腎臓(31.6)、消化管(27.0)、肺(13.9)、卵巣(12.1)、副腎(9.63)、肝臓(9.23)、血液(8.60)、脾臓(5.27)、心臓(5.23)

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。）。

24	甲状腺(91.1)、肝臓(14.3)、腎臓(11.7)、副腎(7.02)、肺(4.77)、カーカス(2.82)、血液(2.59)、心臓(2.36)、消化管(2.22)、脾臓(1.78)	甲状腺(52.0)、腎臓(18.8)、肺(10.5)、副腎(5.95)、肝臓(4.82)、卵巣(4.36)、血液(3.67)、消化管(3.19)、心臓(3.16)、カーカス(2.89)
240	甲状腺(7.14)、腎臓(2.04)、肝臓(1.91)、カーカス(1.08)、肺(1.07)、血液(0.865)、副腎(0.525)、眼(0.467)、心臓(0.445)、消化管(0.424)	甲状腺(33.0)、腎臓(3.90)、肺(3.28)、血液(1.27)、卵巣(1.17)、カーカス(1.10)、副腎(0.866)、心臓(0.861)、肝臓(0.674)、眼(0.654)

②体内分布-2

試験群 B の尿、糞及び呼気中排泄試験 [1. (4)①] において、[thi-¹⁴C]ダズメットを単回及び反復投与後の排泄物試料を採取した動物を用いて、体内分布試験が実施された。

単回及び反復経口投与後 168 時間の主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 4 に示されている。

投与後 168 時間の主要臓器及び組織中放射能濃度はいずれも低く（平均 2.19 ～2.72%TAR）、大部分がカーカス、甲状腺、肝臓、腎臓及び消化管から検出された。（参照 2）

表 4 単回及び 15 日間反復経口投与後 168 時間の主要臓器及び組織における
残留放射能濃度（μg/g）

投与群		雄	雌
単回	10 mg/kg 体重	甲状腺(2.29)、肝臓(1.02)、腎臓(0.901)、肺(0.444)、副腎(0.295)、血液(0.205)、カーカス(0.197)、心臓(0.194)、脾臓(0.109)、消化管(0.094)、筋肉(0.094)	甲状腺(5.03)、腎臓(1.57)、肺(1.06)、卵巣(0.456)、肝臓(0.311)、血液(0.299)、副腎(0.292)、心臓(0.292)、カーカス(0.249)、骨髄(<0.201)
	100 mg/kg 体重	甲状腺(14.0)、腎臓(6.92)、肝臓(6.21)、肺(3.18)、副腎(3.03)、血液(2.37)、カーカス(1.86)、心臓(1.28)、脾臓(0.86)、骨髄(<0.80)	甲状腺(18.9)、腎臓(13.4)、肺(7.05)、卵巣(3.93)、血液(3.70)、副腎(3.25)、カーカス(2.70)、肝臓(2.14)、心臓(2.14)、脾臓(1.67)
反復	10 mg/kg 体重/日	甲状腺(2.62)、肝臓(1.17)、腎臓(0.874)、副腎(0.548)、肺(0.411)、血液(0.242)、カーカス(0.208)、心臓(0.185)、脾臓(0.121)、骨髄(<0.114)	甲状腺(5.97)、腎臓(1.53)、肺(0.813)、副腎(0.419)、卵巣(0.408)、肝臓(0.378)、血液(0.295)、心臓(0.256)、骨髄(<0.236)、カーカス(0.234)

③体内分布-3

試験群 F において、[thi-¹⁴C]ダズメットを低用量及び高用量で単回経口投与後、経時的にと殺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能濃度は表 5 に示されている。

低用量及び高用量投与群とも、放射能濃度は投与後 6 時間までは膀胱及び消化

管で高く、その後 72 時間までは甲状腺、肝臓、腎臓及び胸腺で高かった。（参照 2）

表 5 主要臓器及び組織における残留放射能濃度（ $\mu\text{g/g}$ ）

投与量	時間 (hr)	雄	雌
10 mg/kg 体重	1	膀胱(56.7)、胃腸管(41.9)、肝臓(17.8)、腎臓(16.5)、甲状腺(11.8)、副腎(11.7)、血液(7.81)、肺(5.55)、脾臓(5.34)、脾臓(3.69)	膀胱(52.5)、胃腸管(40.6)、甲状腺(18.0)、腎臓(15.7)、肝臓(11.5)、肺(11.3)、血液(9.71)、副腎(8.43)、卵巣(7.39)、胸腺(7.14)
	6	膀胱(27.6)、甲状腺(19.4)、胃腸管(17.2)、肝臓(11.5)、腎臓(9.44)、副腎(7.76)、血液(4.65)、肺(4.63)、胸腺(4.23)、脾臓(2.61)	胃腸管(25.7)、甲状腺(18.7)、膀胱(13.9)、腎臓(8.90)、胸腺(7.02)、卵巣(5.89)、肺(5.75)、肝臓(5.70)、副腎(5.54)、血液(4.04)
	72	肝臓(3.17)、甲状腺(3.12)、腎臓(2.05)、脾臓(1.26)、副腎(1.15)、膀胱(1.13)、肺(0.980)、胸腺(0.869)、心臓(0.500)、血液(0.411)	甲状腺(6.57)、腎臓(2.96)、胸腺(1.93)、肺(1.69)、膀胱(1.37)、副腎(1.07)、肝臓(0.970)、卵巣(0.766)、心臓(0.632)、血液(0.478)
100 mg/kg 体重	1	胃腸管(457)、膀胱(141)、腎臓(65.6)、肝臓(59.1)、血液(47.7)、副腎(45.5)、甲状腺(32.6)、脾臓(28.5)、肺(26.9)、脾臓(21.0)	胃腸管(469)、膀胱(103)、甲状腺(64.8)、腎臓(48.4)、脾臓(40.5)、血液(31.1)、肝臓(27.7)、副腎(25.7)、肺(23.0)、脾臓(22.3)
	6	胃腸管(348)、膀胱(102)、肝臓(46.5)、甲状腺(40.0)、腎臓(36.4)、副腎(31.9)、血液(23.5)、胸腺(21.5)、肺(18.7)、脾臓(15.4)	胃腸管(316)、膀胱(82.1)、甲状腺(75.5)、腎臓(56.8)、血液(45.8)、副腎(45.6)、肝臓(31.3)、脾臓(31.3)、肺(28.7)、脾臓(27.5)
	72	肝臓(17.8)、腎臓(13.3)、甲状腺(9.05)、胸腺(7.97)、肺(6.54)、副腎(5.59)、膀胱(3.84)、血液(3.63)、心臓(2.68)、脾臓(2.04)	腎臓(20.5)、甲状腺(16.7)、胸腺(10.7)、肺(8.28)、卵巣(7.74)、肝臓(5.90)、副腎(5.64)、血液(4.98)、膀胱(3.80)、心臓(3.64)

(3) 代謝

① 尿、胆汁及び組織中代謝物

尿、糞及び呼気中排泄試験[1. (4) ①]並びに胆汁中排泄試験[1. (4) ③]で得られた尿及び胆汁並びに試験群 E において高用量の[$\text{thi-}^{14}\text{C}$]ダゾメットを単回経口投与後 0.5 時間にと殺したラットの肝臓及び腎臓を試料として、TLC 分析による代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、胆汁及び組織中代謝物は表 6 に示されている。

尿中の代謝物として、MITC の *N*-アセチルシステイン抱合体である M5 及び MITC のシステイン抱合体が酸化され生成したピルビン酸誘導体と推定される M4 及び MITC のシステイン抱合体の M2、また、未同定代謝物として M1 及び M3 が認められた。いずれの尿中代謝物も酵素加水分解の影響を受けず、グルクロン酸抱合体は検出されなかった。

胆汁中に検出された成分はいずれも 2.2%**TAR** 以下で、ほとんどが未同定代謝物であった。尿中で認められた主要代謝物 **M5** は検出されず、**M4** も高用量群で僅かに検出された（1%**TAR** 未満）のみであった。

肝臓及び腎臓中には、代謝物 **M2** 及び **M5** が認められた。また、未同定代謝物として **M1** 及びより極性の低い未同定代謝物 **M9** が検出された。

ダゾメットの体内での主要代謝経路は **MITC** の生成経路及び **CS₂** の生成経路であり、生成した **MITC** はさらにアミノ酸類との抱合体を形成すると考えられた。（参照 2）

表 6 尿、胆汁及び組織中の代謝物（尿及び胆汁：%**TAR**、組織：%**TRR**）

投与回数	投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	代謝物
単回投与	10	雄	尿 ^{a)}	M5 (27.5)、 M4 (13.2)、 M2 (6.6)、未同定代謝物(M1 :7.1、 M3 :4.4)
			胆汁 ^{a)}	M2 (2.2)、未同定代謝物 (M1 :2.0、 M7 :1.3、 M8 :0.9)
		雌	尿 ^{a)}	M5 (30.7)、 M4 (11.9)、 M2 (5.7)、未同定代謝物(M1 :6.5、 M3 :4.2)
			胆汁 ^{a)}	M2 (1.4)、未同定代謝物 (M1 :1.7、 M7 :1.1、 M8 :0.7)
	100	雄	尿 ^{b)}	M5 (40.0)、 M4 (9.3)、 M2 (4.6)、未同定代謝物(M1 :4.5、 M3 :2.3)
			胆汁 ^{a)}	M2 (1.9)、 M4 (0.4)、未同定代謝物(M1 :1.3、 M7 :0.8、 M8 :0.5)
			肝臓	M5 (17.0)、 M2 (8.0)、未同定代謝物(M1 :20.2、 M9 :17.3)
			腎臓	M2 (45.5)、 M5 (3.4)、未同定代謝物(M1 :15.5、 M9 :4.0)
		雌	尿 ^{b)}	M5 (34.4)、 M4 (10.3)、 M2 (4.6)、未同定代謝物(M1 :4.4、 M3 :2.0)
			胆汁 ^{a)}	M2 (1.3)、 M4 (0.3)、未同定代謝物(M1 :1.2、 M7 :0.8、 M8 :0.5)
			肝臓	M2 (18.3)、 M5 (10.6)、未同定代謝物(M9 :41.4、 M1 :11.6)
			腎臓	M2 (43.6)、 M5 (3.8)、未同定代謝物(M1 :8.9、 M9 :4.1)
反復投与	10	雄	尿 ^{a)}	M5 (29.7)、 M4 (11.8)、 M2 (4.6)、未同定代謝物(M1 :7.3、 M3 :2.4)
		雌	尿 ^{a)}	M5 (31.5)、 M4 (13.3)、 M2 (5.4)、未同定代謝物(M1 :4.9、 M3 :2.3)

注) 尿中代謝物は酵素（アリルスルファターゼ/β-グルクロニダーゼ）未処理の分析値

^{a)}：投与後 24 時間までの試料、^{b)}：投与後 48 時間までの試料

②尿及び組織中代謝物

尿中排泄試験[1. (1)④b.]及び体内分布試験[1. (1)②c.]で得られた尿、肝臓及

び腎臓を試料として、TLC 分析による代謝物同定・定量試験が実施された。

尿及び組織中の代謝物は表 7 に示されている。

尿中には投与量又は性別にかかわらず、代謝物 M5 が最も多く認められ（22.2～37.9%TAR）、次いで M4、M2 等の代謝物が検出された。いずれの代謝物も酵素加水分解の影響は受けなかった。肝臓及び腎臓中では、低用量投与群の雌雄とも主要代謝物として M2 が認められた。未同定代謝物 M1 については、さらに極性の高い展開溶媒を用いて分析したところ 5～6 種の放射性成分に分離されたことから、MITC が蛋白に結合し、これがプロテアーゼによる加水分解を受けて生じたものと考えられた。（参照 2）

表 7 尿及び組織中の代謝物（尿：%TAR、組織：μg/g）

投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	時間 (hr)	代謝物
10	雄	尿	24	M5(22.2)、M4(9.1)、M2(4.5)、未同定代謝物(M1:11.1、M3:2.6)
			1	M2(4.90)、未同定代謝物(M1:9.39)
		肝臓	6	M2(1.50)、未同定代謝物(M1:7.16、M3:0.72)
			72	M2(0.16)、未同定代謝物(M1:2.20、M3:0.09)
		腎臓	1	M2(4.02)、M5(1.47)、M4(1.02)、未同定代謝物(M1:5.02、M3:0.99)
			6	M2(1.18)、M5(0.72)、M4(0.29)、未同定代謝物(M1:4.80、M3:0.30)
			72	M2(0.17)、未同定代謝物(M1:1.53)
	雌	尿	24	M5(28.7)、M4(6.6)、M2(5.8)、未同定代謝物(M1:7.9、M3:3.4)
			1	M2(1.81)、M4(0.84)、未同定代謝物(M1:3.73)
		肝臓	6	M2(0.85)、M4(0.13)、未同定代謝物(M1:3.12、M3:0.50)
			72	M2(0.15)、未同定代謝物(M1:0.45、M3:0.05)
		腎臓	1	M2(5.27)、M5(1.43)、M4(0.94)、未同定代謝物(M1:5.09、M3:0.25)
			6	M2(0.86)、M5(0.53)、M4(0.27)、未同定代謝物(M1:4.57、M3:0.25)
			72	M2(0.28)、未同定代謝物(M1:1.90)
100	雄	尿	24	M5(37.9)、M4(6.6)、M2(3.1)、未同定代謝物(M1:4.2、M3:1.4)
			1	M2(24.2)、M5(3.5)、M4(2.6)、未同定代謝物(M1:17.2)
		肝臓	6	M2(8.0)、M5(2.2)、未同定代謝物(M1:24.3、M3:3.8)
			72	M2(2.3)、M5(1.2)、未同定代謝物(M1:8.6)
		腎臓	1	M5(8.9)、M2(7.8)、未同定代謝物(M3:25.1、M1:6.8、M6:3.3)
			6	M2(7.7)、M5(3.4)、未同定代謝物(M1:19.0、M3:2.2、M6:2.2)

	雌	尿	72	M2(1.2)、M5(0.7)、未同定代謝物(M1:11.6)
			24	M5(30.1)、M4(7.4)、M2(5.9)、未同定代謝物(M1:5.7、M3:1.4)
		肝臓	1	M2(10.2)、未同定代謝物(M1:6.5)
			6	M2(12.1)、M4(1.9)、M5(1.4)、未同定代謝物(M1:9.0、M3:1.8)
			72	M2(0.8)、未同定代謝物(M1:2.2)
		腎臓	1	M2(8.6)、M5(7.9)、未同定代謝物(M3:16.9、M1:7.0、M6:3.2)
			6	M2(11.4)、M4(3.3)、M5(1.4)、未同定代謝物(M1:19.4、M3:10.3)
			72	M2(2.5)、M5(1.2)、未同定代謝物(M1:14.4)

注) 尿中代謝物は酵素 (アリルスルファターゼ/ β -グルクロニダーゼ) 未処理の分析値を示す。

(4) 排泄

①尿、糞及び呼気中排泄

試験群 B において、尿、糞及び呼気中排泄試験が実施された。

尿、糞及び呼気中排泄率は表 8 に示されている。

単回及び反復投与後の総排泄率は、いずれも 90%TAR 以上であり、主に尿中に排泄された。投与後 168 時間の尿中排泄率は 62.5～68.8%TAR であり、その大部分は投与後 24 時間以内に排泄された。糞中への排泄は投与後 168 時間で 2.26～3.60%TAR であった。投与量及び性別による顕著な相違は認められなかった。

呼気トラップに捕集された放射能は、低用量の単回及び反復投与群でほぼ同様の排泄率を示した (約 22%TAR)。高用量の単回投与群では、低用量投与群に比べて呼気中排泄はやや多かった (27.6～32.7%TAR)。呼気中放射能の大部分は、投与後 24 時間以内に排泄された。(参照 2)

表 8 尿、糞及び呼気中排泄率 (%TAR)

投与回数		単回投与				反復投与	
投与量		10 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重		10 mg/kg 体重/日	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌
試料	尿	68.2	68.8	66.5	62.5	62.7	65.4
	糞	3.26	3.08	2.48	2.26	3.60	2.81
	呼気	MITC	1.06	1.55	1.29	2.08	0.56
		CO ₂	17.8	16.0	11.5	11.2	18.5
		COS/CS ₂	2.87	5.50	14.8	19.5	2.77
	カーカス+組織		2.72	2.31	2.23	2.40	2.42
	ケージ洗浄液		0.19	0.12	0.09	0.11	0.07

注) 尿、糞、カーカス+組織及びケージ洗浄液は投与後 168 時間、呼気トラップは投与後 72 時間までの回収率を示す。

②尿中排泄

試験群 F において、尿中排泄試験が実施された。

投与後 24 時間の尿中排泄率は表 9 に示されている。（参照 2）

表 9 投与後 24 時間の尿中排泄率（%TAR）

10 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重	
雄	雌	雄	雌
53.1	57.6	55.5	55.4

③胆汁中排泄

試験群 C において、胆管カニューレを挿入した動物に[thi-¹⁴C]ダゾメットを低用量及び高用量で単回経口投与し、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 10 に示されている。

胆汁中には 6.45～8.24%TAR の排泄が認められ、投与量及び性別による顕著な差は認められなかった。（参照 2）

表 10 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率（%TAR）

投与量		10 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重	
性別		雄	雌	雄	雌
試料	胆汁	8.24	6.47	7.03	6.45
	尿	52.1	53.2	40.5	48.1
	糞	3.26	2.95	2.83	0.59
	ケージ洗液	0.32	0.34	1.61	1.32
	肝臓	1.57	0.39	1.13	0.47
	消化管	0.34	0.30	0.36	2.16
	カーカス	3.53	3.99	3.00	5.65
	合計	69.4	67.7	56.4	64.8

2. 植物体内運命試験

（1）トマト

トマト（品種：Rheinland-Ruhm）を播種 56 日後に、[thi-¹⁴C]ダゾメットを 40,000 g ai/ha の用量で播種 41 日後に混和処理した土壌〔砂/壤土/ピート（1:2:1）〕に移植して自然気象条件下で栽培し、各部位の試料を栽培期間中及び収穫期（果実は移植 70 日後、茎葉は移植 104 日後）に採取するとともに、土壌をトマト移植前及び最終収穫日に採取し、植物体内運命試験が実施された。

トマト果実及び茎葉における放射能分布は表 11 に示されている。

処理放射能は果実中から 0.151 mg/kg、茎葉部から 0.891 mg/kg が検出され、抽出された放射能の大部分は水相から検出された。

トマト果実及び茎葉中に未変化のダゾメットは認められず、茎葉中に痕跡程度の MITC が検出されたのみであり、明確な代謝物同定はできなかった。（参照 2）

表 11 トマト果実及び茎葉における放射能分布

		果実		茎葉	
		mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
総残留放射能量		0.151	100	0.891	100
メタノール抽出		0.120	78.9	0.513	57.5
揮発性成分		0.001	0.2	0.001	0.1
抽出残渣中放射能		0.042	27.5	0.361	40.5
抽出 放射能	ジクロロメタン相			0.041	4.6
	水相 I			0.448	50.2
	ヘキサン相	0.005	3.6		
	酢酸エチル相	0.011	7.4		
	水相 II	0.075	49.7		
抽出 残渣	メタノール性塩酸抽出	0.019	12.3	0.163	18.4
	抽出残渣	0.021	13.6	0.078	8.7

（2）はつかだいこん

[$\text{thi-}^{14}\text{C}$]ダゾメットを 40,000 g ai/ha の用量で土壌 [砂/ピート (2 : 1)] に混和処理した 15 日後に、はつかだいこん（品種：Hilmar）を播種して自然気象条件下で栽培し、各部位の試料を収穫期（根部は播種 28 日後、葉部は播種 31 日後）に採取するとともに、土壌をはつかだいこん播種前及び葉部収穫日に採取し、植物体内運命試験が実施された。

はつかだいこん根部及び葉部における放射能分布は表 12 に示されている。

処理放射能ははつかだいこんの根部に 0.237 mg/kg、葉部に 0.801 mg/kg が検出され、抽出された放射能の大部分は水相から検出された。収穫終了時の土壌中残留放射能は 3.26 mg/kg であり、大部分は不溶性フミン画分に認められた。

はつかだいこん根部及び葉部に未変化のダゾメットは認められず、葉部に痕跡程度の MITC が検出されたのみであり、明確な代謝物同定はできなかった。（参照 2）

表 12 はつかだいこん根部及び葉部における放射能分布

		根部		葉部	
		mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
総残留放射能量		0.237	100	0.801	100
メタノール抽出		0.161	67.9	0.535	66.8
揮発性成分		0.007	3.1	0.001	0.1
抽出残渣中放射能		0.062	26.3	0.297	37.1

抽出 放射能	ヘキサン相	0.004	1.9	0.027	3.4
	酢酸エチル相	0.007	2.9		
	ジクロロメタン相			0.065	8.1
	水相	0.127	53.7	0.429	53.6
抽出 残渣	メタノール性塩酸抽出	0.026	11.0	0.170	21.2
	抽出残渣	0.053	22.3	0.115	14.3

(3) はくさい

はくさい（品種：長岡キング）を播種 11 日後に、[thi-¹⁴C]ダゾメットを 40,000 g ai/ha の用量で播種 2 日前に混和处理した土壌 [砂/壤土/ピート（2：1：1）] に移植して自然気象条件下で栽培し、はくさい試料を栽培期間中（移植 17 日後：試料 A）及び収穫期（移植 85 日後：試料 B）に採取し、植物体内運命試験が実施された。

はくさい試料の総残留放射能濃度は、試料 A 及び B でそれぞれ 0.905 及び 0.116 mg/kg であった。抽出画分中放射能の TLC 分析の結果、未変化のダゾメット及び代謝物に相当する放射性成分はいずれも 0.001 mg/kg 未満であった。ほかに、多くの未同定放射性成分が存在したが、これらの大部分はいずれも 0.01 mg/kg 未満であった。（参照 2）

ダゾメット処理土壌で栽培した植物体の残留放射能は微量であり、主に土壌中分解生成物 MITC の取り込みによるものと考えられた。MITC は植物の構成成分の官能基と反応し、大部分は広範な異なる特性を持つ物質となると考えられた。

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

砂質土壌（英国）に最大容水量の 40%となるように蒸留水を加え、少なくとも 2 日間予備培養を行った後、[thi-¹⁴C]ダゾメットを 0.65 mg/cm² の割合で混和し、結晶皿に入れて、暗所、25±2°C の条件下で処理前及び処理後経時的に土壌試料及び揮発性物質捕集液を採取して、好氣的土壌中運命試験が実施された。

好氣的土壌における放射能分布は表 13 に、処理土壌からの酢酸エチル抽出物中の放射性成分は表 14 に示されている。

土壌中放射能の大部分は酢酸エチルで抽出され、その割合は処理後の経過時間に伴って減少した。揮発性物質は時間の経過とともに増加し、その放射能のほとんどが酢酸エチル捕集液から回収された。酢酸エチル捕集液中の揮発性物質は MITC であった。

処理土壌から酢酸エチル抽出された放射性成分の大部分は、未変化のダゾメット及び MITC であった。ダゾメットは時間経過とともに減少し、半減期は 13.6 時間であった。MITC は時間経過とともに増加したが、大部分は揮発し、酢酸エ

チル捕集液中から回収された。

ダゾメットは、好氣的土壤中において急速に MITC に分解し、生成した MITC は土壌から揮発することが示唆された。土壌から揮発しなかった放射能の主成分はダゾメット及び MITC であった。その他の分解物としてごく少量検出される CS₂、COS 及び CO₂ は、MITC とは別の経路で生成するものと考えられた。（参照 2）

表 13 好氣的土壌における放射能分布（%TAR）

処理後 時間 (hr)	土壌抽出物			揮発性物質 [#]					土壌 残留 量	回収 率
	酢酸 エチル	メタノール	合計	酢酸 エチル	冷却 管	1M NaOH	Viles 試薬	合計		
0	104	3.57	107	-	-	-	-	-	1.16	108
6	81.8	2.08	83.8	11.5	0.02	0.15	0.07	11.8	2.50	98.1
24	42.4	1.61	44.0	47.5	0.11	0.92	0.26	48.8	3.68	96.4
48	19.8	1.61	21.4	65.4	0.12	1.91	0.35	67.8	4.27	93.4
72	9.10	1.09	10.2	92.1	0.37	2.28	0.37	95.1	3.82	109

注）数値は 2 回測定の平均値を示す。

[#]：累積値を示す。1M NaOH：CO₂ 捕集用、Viles 試薬：COS/CS₂ 捕集用。

-：検出せず。

表 14 処理土壌からの酢酸エチル抽出物中の放射性成分

処理後時間 (hr)	ダゾメット		MITC	
	%TRR	%TAR	%TRR	%TAR
0	92.3	92.3	1.1	1.1
6	79.7	65.1	6.6	5.4
24	69.5	29.5	11.8	4.8
48	38.8	7.8	33.5	6.5
72	64.0	5.8	11.5	1.0

4. 水中運命試験

（1）加水分解試験①

pH 3 及び 5（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、[thi-¹⁴C]ダゾメットを 20 µg/mL となるように添加した後、25±2℃の暗所でインキュベートし、経時的に試験溶液を採取して加水分解試験が実施された。

酢酸エチル抽出液中の放射性成分は表 15 に示されている。

各試験溶液の酢酸エチルで抽出された放射能は、pH 3 及び 5 で 82%TRR 以上であったが、pH 7 及び 9 では 2～6 時間後の抽出放射能が 24～59%TRR に低下した。ダゾメットの加水分解によって生成した MITC は時間の経過とともに増加し、24 時間後に pH 3 で 32.2%TAR、pH 5 で 77.2%TAR に達したが、pH 7 及

び 9 ではダゾメットの急速な分解と比較して MITC の増加は緩慢であった。この結果は、ダゾメットが MITC へ分解する過程でダゾメットの 1, 2 位 S-C 結合が開環し、有機溶媒で抽出されない中間体が生成されることを示唆していると考えられる。

緩衝液中におけるダゾメットの推定半減期は、pH 3 及び 5 で約 6 時間、pH 7 で 2 時間並びに pH 9 で 1 時間であった。（参照 2）

表 15 酢酸エチル抽出液中の放射性成分（%TAR）

時間 (hr)	ダゾメット				MITC			
	pH 3	pH 5	pH 7	pH 9	pH 3	pH 5	pH 7	pH 9
0	78.8	81.9	75.9	71.1	2.3	1.0	0.5 [#]	2.7
2	65.4	68.0	42.7	22.3	8.2	7.5	6.5	6.8
6	45.8	45.5	7.2	4.4	21.5	28.0	11.6	33.1
24	6.8	5.9	1.0 [#]	1.7 [#]	32.2	77.2	77.8	50.4

注) 数値は 2 回測定の平均値を示す。

[#]: 2 回測定のうち 1 回は検出できなかったため、1 回測定値を記載した。

(2) 加水分解試験②

pH 4 及び 5（クエン酸緩衝液）、pH 7（リン酸緩衝液）及び pH 9（ホウ酸緩衝液）の各緩衝液に、[thi-¹⁴C]ダゾメットを 10 µg/mL となるように添加して滅菌した後、25 及び 35℃の暗所でインキュベートし、経時的に試験溶液を採取して加水分解試験が実施された。

各試験溶液における加水分解物の経時的推移は表 16 及び 17 に示されている。

25 及び 35℃の pH 4、5、7 及び 9 の試験溶液において、主要分解物として MITC が認められたほか、M10、M11、M12、M13、M15 及び少量の未同定分解物が認められた。100 倍の濃度で実施された加水分解物の同定試験においては、M14、M16 及び M17 の生成も示唆された。

ダゾメットは pH 4～9 において、半減期 0.5 日未満で速やかに加水分解された。各 pH 条件下における分解経路は類似していたが、pH の上昇に伴ってダゾメット及び MITC の分解は加速されることが示唆された。（参照 2）

表 16 各試験溶液における加水分解物の経時的推移（25℃）

pH	経過時間	%TAR						
		ダゾメット	MITC	M10	M11 + M12	M13	M15	合計
4	0 (hr)	99.3	ND	ND	0.3	ND	ND	100
	6 (hr)	68.5	18.3	3.1	4.4	4.2	ND	99.7
	1 (日)	8.4	71.9	5.4	ND	11.5	ND	98.6
	15 (日)	ND	79.0	1.8	ND	3.6	1.5	85.9
	30 (日)	ND	67.6	ND	ND	1.2	1.6	70.4

5	0 (hr)	99.0	ND	ND	0.5	ND	ND	100
	6 (hr)	53.4	34.5	6.6	3.5	1.3	ND	101
	1 (日)	2.0	87.2	6.5	ND	0.7	ND	98.3
	15 (日)	ND	77.7	ND	ND	ND	4.6	83.0
	30 (日)	ND	61.0	ND	ND	ND	3.6	65.4
7	0 (hr)	99.0	ND	ND	0.4	ND	ND	100
	6 (日)	51.1	5.5	7.5	16.4	18.6	ND	101
	1 (日)	ND	56.8	24.1	9.8	7.2	ND	99.5
	15 (日)	ND	81.4	ND	ND	ND	6.9	90.0
	30 (日)	0.4	71.7	0.2	ND	ND	10.1	84.7
9	0 (hr)	96.8	0.6	ND	ND	ND	ND	100
	6 (hr)	21.9	17.7	25.1	25.4	8.8	ND	101
	1 (日)	ND	61.5	31.3	1.7	ND	3.3	100
	15 (日)	ND	28.1	1.3	ND	ND	51.8	88.5
	30 (日)	ND	19.3	ND	ND	ND	79.9	93.2

注) 合計の数値は未同定成分の値を含む。

ND : 未検出

表 17 各試験溶液における加水分解物の経時的推移 (35°C)

pH	経過時間	%TAR						
		ダゾメット	MITC	M10	M11 +M12	M13	M15	合計
4	0 (hr)	97.2	1.8	ND	ND	ND	ND	100
	6 (hr)	16.8	50.0	4.6	6.1	19.8	ND	99.2
	1 (日)	ND	72.1	4.6	ND	17.5	0.6	95.8
	2 (日)	ND	71.4	2.9	ND	15.7	1.69	92.4
5	0 (hr)	96.2	1.9	ND	ND	ND	ND	100
	6 (hr)	14.5	49.9	7.9	13.4	7.0	ND	97.6
	1 (日)	ND	87.2	2.9	ND	4.8	1.9	97.6
	2 (日)	ND	85.0	1.3	ND	3.8	3.6	94.3
7	0 (hr)	96.3	2.4	ND	0.6	ND	ND	100
	6 (hr)	4.4	26.0	22.9	20.9	14.0	ND	101
	1 (日)	ND	79.8	10.1	ND	ND	2.2	97.2
	2 (日)	ND	78.1	1.8	ND	ND	3.0	89.7
9	0 (hr)	96.7	2.4	ND	ND	ND	ND	100
	6 (hr)	0.7	28.3	26.1	17.0	13.8	ND	99.8
	1 (日)	ND	49.2	32.7	3.0	0.9	ND	99.7
	2 (日)	ND	39.8	26.0	1.6	0.7	0.5	97.6

注) 合計の数値は未同定成分の値を含む。

ND : 未検出

(3) 加水分解試験③

pH 4.0（酢酸緩衝液）、pH 7.0（リン酸緩衝液）及び pH 9.0（ホウ酸緩衝液）の各緩衝液を用いて、非標識ダゾメットが 100 µg/mL となるように滅菌試験溶液を調製した後、25 及び 35℃の暗所でインキュベートし、経時的に試験溶液を採取して加水分解試験が実施された。

ダゾメットの加水分解速度定数及び半減期は表 18 に示されている。

ダゾメットは全ての pH において 7 時間未満の短い半減期で加水分解されることが示された。（参照 2）

表 18 ダゾメットの加水分解速度定数及び半減期

pH	試験温度 (°C)	加水分解速度定数 (hr ⁻¹)	半減期 (hr)
4.0	25	1.01×10^{-1}	6.88
	35	2.57×10^{-1}	2.70
7.0	25	1.14×10^{-1}	6.07
	35	2.95×10^{-1}	2.35
9.0	25	2.04×10^{-1}	3.39
	35	6.59×10^{-1}	1.05

(4) 水中光分解試験

滅菌自然水〔河川水（茨城）〕及び滅菌リン酸緩衝液（pH 7）に、[thi-¹⁴C]ダゾメットを 10 µg/mL となるように添加した後、30 日間、25±1℃でキセノン光（光強度：16.5 W/m²、波長範囲：290 nm 未満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。

河川水及び緩衝液の試験溶液中放射能は経時的に減少し、30 日後には 49.3 及び 56.3%TAR となった。揮発性物質捕集用の酢酸エチルトラップ中の放射能（MITC）が 30 日後にそれぞれ 25.3 及び 17.7%TAR、NaOH トラップ中の放射能（CO₂）がそれぞれ 10.2 及び 9.29%TAR 認められた。

表 19 に各試験系における分解物の経時的推移が、表 20 にダゾメットの光分解速度が示されている。

光照射区の河川水及び緩衝液中において、未変化のダゾメットは急速に減少し 3 時間後でそれぞれ 54.5 及び 56.3%TAR となり、1 日後には少量となった。推定半減期は河川水及び緩衝液中でそれぞれ 3.6 及び 4.7 時間であった。これら試料中の初期分解物は MITC であり、1 日後にそれぞれ最大となり（40.1 及び 27.3%TAR）、その後減少した。同様に M20 も 1 日後まで増加し、その後減少した。分解物 M19 については試験期間を通して増加が認められた。

暗所対照区においても、未変化のダゾメットは急速に減少し、主要分解物として MITC が認められた。ほかに検出された成分は加水分解物であり、光照射区で

は検出されない分解物であった。（参照 2）

表 19 各試験系における分解物の経時的推移（%TAR）

試験区		照射時間 (日)	ダゾメット	分解物
光 照 射	河川水	0	91.3	MITC(0.51)、M20(0.08)、M19(0.01)
		1	0.12	MITC(40.1)、M20(16.0)、M19(8.00)
		7	ND	MITC(33.4)、M19(29.3)、M20(0.42)
		30	0.16	M19(29.5)、MITC(13.0)、M20(0.35)
	緩衝液	0	92.8	MITC(1.60)、M19(0.11)
		1	1.54	MITC(27.3)、M20(16.3)、M19(9.78)
		7	0.05	MITC(21.1)、M19(19.0)、M20(11.0)
		30	ND	M19(35.7)、MITC(9.02)、M20(3.46)
暗 所	河川水	0	93.6	M11(2.77)、M12(1.03)、MITC(0.51)、M10(0.21)
		1	11.0	MITC(28.3)、M10(17.7)、M11(16.4)、M12(8.78)
		7	0.85	MITC(75.2)、M10(6.16)、M11(0.44)、M12(0.35)
		30	0.73	MITC(70.0)、M11(0.84)、M12(0.71)、M10(0.66)
	緩衝液	0	93.1	M11(2.58)、MITC(1.20)、M12(1.11)、M10(0.19)
		1	6.39	M11(22.9)、M12(10.9)、MITC(8.03)、M10(3.81)
		7	0.61	MITC(80.5)、M10(7.16)、M11(2.52)、M12(1.32)
		30	0.44	MITC(84.4)、M11(0.78)、M10(0.75)、M12(0.36)

ND：未検出

表 20 ダゾメットの光分解速度

試験系		DT ₅₀ （時間）		DT ₉₀ （時間）	
		人工光	東京春期 太陽光換算	人工光	東京春期 太陽光換算
河川水	光照射	3.6	7.6	11.9	25.2
	暗所対照	8.2		27.3	
緩衝液	光照射	4.7	9.9	15.5	32.9
	暗所対照	6.4		21.4	

5. 土壌残留試験

火山灰土・軽埴土（茨城）及び沖積土・砂壤土（滋賀）を用いて、ダゾメット及びMITCを分析対象化合物とした土壌残留試験が実施された。結果は表 21 に示されている。（参照 2）

表 21 土壌残留試験成績

試験	処理量	土壌	推定半減期 ¹⁾	
			ダゾメット	ダゾメット +MITC ²⁾
ほ場 試験	微粒剤 294 kg ai/ha 1 回処理	火山灰土・軽埴土 (茨城)	3.9	5.9
		沖積土・砂壤土 (滋賀)	7.5	10.0
容器内 試験	純品 300 mg/kg	火山灰土・軽埴土 (茨城)	0.2	16
		沖積土・砂壤土 (滋賀)	0.4	14

¹⁾ ほ場試験は日、容器内試験は時間を示す。

²⁾ ダゾメット+MITC の含量（ダゾメット換算値）より半減期を求めた。

6. 作物残留試験

国内において野菜及び果樹を用いて、ダゾメット及び MITC 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。ダゾメット及び MITC の含量（MITC 換算値）の最大残留値は、散布 35 日後に収穫しただいこん（つまみ菜）の 0.613 mg/kg であった。（参照 2）

7. 一般薬理試験

ダゾメットのラット、マウス、モルモット及びウサギを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 22 に示されている。（参照 2）

表 22 一般薬理試験

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	一般症状	NMRI マウス	雄 3 匹	0、100、200 (経口) ^{a)}	-	100	受動性、鎮静、 流涙、閉眼
	睡眠時間	NMRI マウス	雄 6 匹	0、100、200 (経口) ^{a)}	-	100	睡眠時間延長
	ペンテテラゼー ル痙攣	NMRI マウス	雄 6 匹	0、100、200 (経口) ^{a)}	-	100	軽度の抗痙攣 作用
	ストリキニーネ 痙攣	NMRI マウス	雄 6 匹	0、100、200 (経口) ^{a)}	200	-	影響なし
	体温	Wistar ラット	雄 6 匹	0、100、200 (経口) ^{a)}	-	100	体温低下
	体温	NZW ウサギ	雄 5 匹	0、100 (経口) ^{a)}	100	-	影響なし

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
	運動	NMRI マウス	雄 4 匹	0、100、200 (経口) ^{a)}	-	100	顕著な運動抑制
	脳波	Wistar ラット	雄 6 匹	0、200 (経口) ^{b)}	-	200	皮質脳波の発 作発射(棘波の 群発、棘徐波複 合)
環呼吸 器系	血圧 心拍数 呼吸数	NZW ウサギ	雄 3 匹	0、50 (腹腔内) ^{c)}	-	50	ノルエピネフ リンに対する 拮抗作用
自律神 経系	摘出回腸	Hartley モルモット	雄 1 匹 (1 濃度当 たり 4 例)	10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ 、 10 ⁻³ g/mL (<i>in vitro</i>) ^{c)}	10 ⁻⁴ g/mL	10 ⁻³ g/mL	アセチルコリ ン及びヒスタ ミン収縮に対 する抑制作用
	摘出輸精 管	Hartley モルモット	雄 4 匹 (1 濃度当 たり 4 例)	10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ 、 10 ⁻³ g/mL (<i>in vitro</i>) ^{c)}	10 ⁻³ g/mL	-	影響なし
	摘出気管	Hartley モルモット	雄 6 匹 (1 濃度当 たり 4 例)	10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ 、 10 ⁻³ g/mL (<i>in vitro</i>) ^{c)}	-	10 ⁻⁵ g/mL	気管に対する 弛緩作用
消化器 系	炭末輸送能	NMRI マウス	雄 10 匹	0、100 (皮下) ^{c)}	-	100	炭末輸送能の 抑制
	胃液分泌	Wistar ラット	雄 5 匹	0、100、200 (経口) ^{a)}	-	100	胃液分泌の抑 制
骨格筋	骨格筋	Wistar ラット	雄 4 匹	0、50 (腹腔内) ^{c)}	-	50	収縮反応の増 強
血液	血液凝固	Wistar ラット	雄 7 匹	0、100、200 (経口) ^{a)}	200	-	影響なし
	溶血作用	NZW ウサギ	雄 2 匹	0.1、1、10% (<i>in vitro</i>) ^{c)}	-	0.1%	溶血作用

注) 投与に使用した溶媒: ^{a)} オリーブ油、^{b)} ヒマワリ油、^{c)} 生理食塩水 (0.2% Tween80 含む)。

-: 最大無作用量又は最小作用量は設定されず。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

ダゾメット原体のラット及びマウスを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 23 に示されている。(参照 2)

表 23 急性毒性試験概要（原体）

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口 ^{a)}	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	550	710	雌雄で呼吸粗大、流涙、流涎、 自発運動の低下、うずくまり姿 勢、鼻部への赤色粘液様分泌物 の付着、立毛及び衰弱 剖検所見において腸管全体の軽 度膨張、各臓器の軽度充血 雄：350 mg/kg 体重以上で死亡 例 雌：590 mg/kg 体重以上で死亡 例
経口 ^{a)}	dd マウス 雌雄各 10 匹	455	430	雌雄で呼吸粗大、流涙、流涎、 自発運動の低下及び衰弱 雄でうずくまり姿勢、鼻部の赤 色粘液様分泌物付着及び立毛 雌で痙攣 剖検所見において腸管全体の軽 度膨張 雌雄：350 mg/kg 体重以上で死 亡例
経皮 ^{b)}	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	2,260	2,600	雌雄で粗い呼吸、自発運動の低 下、流涙及びうずくまり 雌雄：1,820 mg/kg 体重以上で死 亡例
経皮 ^{c)}	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
経皮 ^{b)}	dd マウス 雌雄各 10 匹	2,400	2,530	雌雄で粗い呼吸、自発運動の低 下、流涙、うずくまり及び消耗 状態 剖検所見において、消化管、特 に胃内に食物なし 雌雄：1,820 mg/kg 体重以上で死 亡例
腹腔内 ^{a)}	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	91	94	雌雄で流涙、流涎及び痙攣 雄で自発運動の低下 雌雄：68 mg/kg 体重以上で死亡 例
腹腔内 ^{a)}	dd マウス 雌雄各 10 匹	98	113	雌雄で流涙、流涎、痙攣及び自 発運動の低下 雄：68 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：82 mg/kg 体重以上で死亡例
皮下 ^{a)}	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	470	550	雌雄で自発運動の低下、呼吸促 迫、流涙、流涎、立毛、振戦及 び強直性痙攣 死亡直後には眼瞼・鼻孔周囲に 血様付着物

				296 mg/kg 体重以上の雌雄で一時的な体重増加抑制 剖検所見において、死亡動物で肺のうっ血及び背部皮下に薬物の残存 雌雄：296 mg/kg 体重以上で死亡例
皮下 a)	ICR マウス 雌雄各 10 匹	248	248	雌雄で自発運動の低下、呼吸促進、流涙、流涎、立毛、振戦、強直性痙攣及び眼瞼・鼻孔周囲の血様付着物 182 mg/kg 体重以上の雌で体重増加抑制 剖検所見において、死亡動物で肺のうっ血及び背部皮下に薬物の残存 雌雄：182 mg/kg 体重以上で死亡例
吸入 d)	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	LC ₅₀ (mg/L)		雌雄で痙攣様歩行、赤色様鼻分泌物、腹部被毛の黄色の汚れ、鼻部の赤色様痂皮（血液反応陽性）、立毛、うずくまり、赤色尿（血液反応陽性）及び貧血 8.40 mg/L で後肢のひきずり 剖検所見において、雌雄の死亡動物に全身性うっ血、8.40 mg/L の雄 1 例に軽微な肺気腫、雌 2 例に強度の肺充血 雄：8.40 mg/L で死亡例 雌：5.11 mg/L 以上で死亡例
		>8.40	7.29	

投与に使用した溶媒：a) 0.1%ヒドロキシエチルセルロース、b) DMSO、c) 0.5%CMC、
d) 検体ダスト（濃度 3.83～8.40 mg/L）により 4 時間鼻部暴露。

（２）急性神経毒性試験

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた単回経口（雄：原体 0、50、130 及び 450 mg/kg 体重、雌：原体 0、13、50 及び 150 mg/kg 体重）投与による急性神経毒性試験が実施された。

本試験において、130 mg/kg 体重以上投与群の雄で体重増加抑制が認められた。50 mg/kg 体重以上投与群の雌雄では投与後数時間以内に流涎、流涙及び立ち上がり回数の低下が、また、全ての投与群の雌雄で自発運動量の低下が認められたが、これらは投与 7 日後及び 14 日後には認められなかった。神経病理学的検査においては、検体投与に関連した影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、雄で 50 mg/kg 体重未満、雌で 13 mg/kg 体重未満であると考えられた。急性神経毒性は認められなかった。（参照 2）

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

白色ウィーンウサギを用いた眼刺激性試験並びに白色ウィーン及びNZWウサギを用いた皮膚刺激性試験が実施された。その結果、眼刺激性試験において、検体投与1時間後にのみ縮瞳が観察された。また、結膜に軽度の発赤が認められたが72時間後には消失し、軽微な結膜浮腫が投与1時間後にのみ認められた。皮膚刺激性は認められなかった。

Pirbright White 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）

10. 亜急性毒性試験

（1）90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、20、60、180 及び 360 ppm：平均検体摂取量は表 24 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 24 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	60 ppm	180 ppm	360 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.3	4.1	12.2	24.9
	雌	1.6	4.8	13.7	28.4

注) 安定性試験の結果に基づいた換算値を示す。

各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。

本試験において、60 ppm 以上投与群の雄及び 180 ppm 以上投与群の雌で肝細胞脂肪変性等が認められたので、無毒性量は雄で 20 ppm (1.3 mg/kg 体重/日)、雌で 60 ppm (4.8 mg/kg 体重/日) であると考えられた。（参照 2）

表 25 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
360 ppm	・ 体重増加抑制（投与 3 週以降） ・ TG 減少	・ 体重増加抑制（投与 2 週以降） ・ 摂餌量減少 ・ Cre 及びカリウム減少
180 ppm 以上		・ 肝比重量 ² 増加 ・ 肝細胞脂肪変性 ²⁾
60 ppm 以上	・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 肝細胞脂肪変性 ¹⁾	60 ppm 以下 毒性所見なし
20 ppm	毒性所見なし	

¹⁾：60 及び 360 ppm 投与群では統計学的有意差はないが投与の影響と考えられた。

²⁾：180 ppm 投与群では統計学的有意差はないが投与の影響と考えられた。

² 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

(2) 91 日間亜急性毒性試験（マウス）＜参考資料³＞

マウス（系統、性別及び例数不明）を用いた混餌（原体：0、20、60、180、360 及び 540 ppm）投与による 91 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。（参照 4、5）

表 26 91 日間亜急性毒性試験（マウス）

投与群	雄	雌
540 ppm	・ MCHC 減少 ・ 大赤血球増加及び赤血球大小不同症 ・ 脾ヘモジデリン沈着の増加	
360 ppm 以上	・ RBC、Ht 及び Hb 減少 ・ MCV、網状赤血球及び多染性赤血球増加	・ RBC、Hb 及び MCHC 減少 ・ MCV、網状赤血球及び多染性赤血球増加 ・ 赤血球大小不同症 ・ 脾ヘモジデリン沈着の増加 ・ 肝絶対及び比重量増加
180 ppm 以上	・ 肝絶対及び比重量増加	180 ppm 以下
60 ppm 以下	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）を用いた混餌（原体：0、25、100 及び 400/200⁴ ppm：平均検体摂取量は表 27 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 27 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		25 ppm	100 ppm	400/200 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.7	2.9	7.0
	雌	0.7	2.8	6.4

注) 安定性試験の結果に基づいた換算値を示す。

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

本試験において、400/200 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：2.9 mg/kg 体重/日、雌：2.8 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2）

³ 試験の詳細が不明のため参考資料とした。

⁴ 400 ppm 投与群では、嘔吐、著しい食欲消失及び体重減少が認められたため、投与 23 日より 200 ppm に減量された。

表 28 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
400/200 ppm	・嘔吐 ^a ・体重増加抑制 ^b 及び摂餌量減少 ・ Hb、RBC 及び Ht 減少	・嘔吐 ^a ・体重増加抑制 ^b 及び摂餌量減少 ・ Hb、RBC 及び Ht 減少 ・ PLT 増加 ・ TP、カルシウム、Chol、Alb 及び ALT 減少 ・脾ヘモジデリン沈着
100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

^a : 400 ppm 投与時に雄 2 匹、雌 1 匹に数度の嘔吐が認められた（雄：1 匹/投与 1 週及び 3 週目、1 匹/投与 1 週及び 4 週目。雌：1 匹/投与 1 週及び 3 週目。いずれも発現日は不明。）。投与 23 日より 200 ppm に減らした後は観察されなかった。

^b : 200 ppm に変更後回復。

（４）90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、50、200 及び 400（雌のみ）又は 450 ppm（雄のみ）：平均検体摂取量は表 29 参照）投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 29 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	200 ppm	400 ppm	450 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4	15		34
	雌	4	16	34	

各投与群で認められた毒性所見は表 30 に示されている。

本試験において、50 ppm 以上投与群の雄及び 200 ppm 以上投与群の雌において肝細胞脂肪変性（小葉中心性）等が認められたので、無毒性量は雄で 50 ppm 未満（4 mg/kg 体重/日未満）、雌で 50 ppm（4 mg/kg 体重/日）であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。（参照 2）

表 30 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
450 ppm（雄） 400 ppm（雌）	・体重増加抑制	・体重増加抑制
200 ppm 以上	・肝比重量増加 ¹⁾	・肝比重量増加 ・肝細胞脂肪変性（小葉中心性） ²⁾
50 ppm 以上	・肝細胞脂肪変性（小葉中心性） ²⁾	50 ppm 毒性所見なし

¹⁾ : 統計学的有意差はないが投与の影響と判断した。

²⁾ : 統計学的有意差検定は実施されていないが投与の影響と判断した。

(5) 21 日間亜急性吸入毒性試験（ラット）＜参考資料⁵＞

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた吸入（原体：約 0.033 µg/L、1 日 6 時間/週 5 日）暴露による 21 日間亜急性吸入毒性試験が実施された。なお、本試験において、病理組織学的検査は実施されていない。

本試験において、検体投与に関連した毒性所見は認められなかった。（参照 2、4、5）

(6) 21 日間亜急性経皮毒性試験（ウサギ）＜参考資料⁶＞

NZW ウサギ（一群雌雄各 5 匹）を用いた経皮（原体：10 及び 100 mg/kg 体重/日、1 日 1 回 6 時間/週 7 日）投与による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

本試験において、10 mg/kg 体重/日以上で検体を塗布した部位に紅斑及び浮腫が認められた。また、皮膚の肥厚、硬化及び変色が観察され、これは 100 mg/kg 体重/日塗布でより顕著で、壊死を伴っていたほか、雌雄各 1 例では皮下出血が観察された。ほかに、検体投与の影響は認められなかった。（参照 2、4、5）

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 6 頭）を用いた混餌（原体：0、15、50 及び 150 ppm：平均検体摂取量は表 31 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 31 1 年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		15 ppm	50 ppm	150 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.3	1.2	3.6
	雌	0.4	1.4	4.0

注）安定性試験の結果に基づいた換算値を示す。

各投与群で認められた毒性所見は表 32 に示されている。

本試験において、150 ppm 投与群の雄で体重増加抑制、肝へモジデリン沈着等が、50 ppm 以上投与群の雌で肝へモジデリン沈着が認められたので、無毒性量は雄で 50 ppm（1.2 mg/kg 体重/日）、雌で 15 ppm（0.4 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2）

⁵ 病理組織学的検査が実施されていないため参考資料とした。

⁶ 投与群が 2 用量のため参考資料とした。

表 32 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
150 ppm	・体重増加抑制（投与 105 日以降） ・RBC、Hb 及び Ht 減少（1 例） ・PTT 及び PT 延長（1 例） ・AST、ALT、ALP、T.Bil 及び Glob 増加（1 例） ・Alb 減少（1 例） ・肝絶対[#]及び比重量増加 ・肝ヘモジデリン沈着 ・胃底部びらん[#] ・肝硬変（1 例） ・食道粘膜円形細胞浸潤	・体重増加抑制（投与 28 日以降）及び摂餌量減少[#] ・AST、ALT 及び ALP[#]増加 ・Alb 減少 ・慢性肝炎（2 例）
50 ppm 以上	50 ppm 以下毒性所見なし	・肝ヘモジデリン沈着
15 ppm		毒性所見なし

[#]：統計学的有意差はないが投与の影響と考えられた。

（2）2 年間慢性毒性試験（ラット）①

Wistar ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、5、20、80 及び 320 ppm：平均検体摂取量は表 33 参照）投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。

表 33 2 年間慢性毒性試験（ラット）①の平均検体摂取量

投与群		5 ppm	20 ppm	80 ppm	320 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.2	0.9	3.4	14.0
	雌	0.2	1.2	4.8	19.1

注) 安定性試験の結果に基づいた換算値を示す。

各投与群で認められた毒性所見は表 34 に示されている。

本試験において、320 ppm 投与群の雄で体重増加抑制が、80 ppm 以上投与群の雌で TG 及び ChE 減少等が認められたので、無毒性量は雄で 80 ppm（3.4 mg/kg 体重/日）、雌で 20 ppm（1.2 mg/kg 体重/日）であると考えられた。

なお、本試験は 2 年間発がん性試験（ラット）[11. (4)] よりも高用量まで実施されており、320 ppm 投与群においても発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。（参照 2）

表 34 2 年間慢性毒性試験（ラット）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
320 ppm	・ 体重増加抑制 ¹⁾ （全期間）	・ 体重増加抑制（投与 2 週以降） ・ RBC、Hb 及び Ht 減少 ・ T.Bil 増加 ・ 変異肝細胞巣 ¹⁾ ・ 肝細胞空胞化 ・ 肝細胞脂肪変性（小葉中心性）
80 ppm 以上	80 ppm 以下 毒性所見なし	・ PLT 増加 ・ TP、Alb、Glob、TG 及び ChE 減少
20 ppm 以下		毒性所見なし

¹⁾：統計学的有意差はないが投与の影響と考えられた。

（3）2 年間慢性毒性試験（ラット）②<参考資料⁷⁾>

Wistar ラット〔一群雌雄各 20 匹（衛星群：雌雄各 5 匹）〕を用いた混餌〔原体：0、10、40、160 及び 640 ppm（衛星群：0、160 及び 640 ppm）：平均検体摂取量は表 35 参照〕投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。

表 35 2 年間慢性毒性試験（ラット）②の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	40 ppm	160 ppm	640 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.4	1.7	6.4	28
	雌	0.5	2.0	7.4	31.8

640 ppm 投与群の雄及び 160 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。また、640 ppm 投与群では肝及び腎重量の増加が認められ、病理組織学的検査において、全ての投与群で肝細胞の巣状壊死及び混濁性腫脹並びに糸球体腎炎等が観察された。（参照 4、5）

（4）2 年間発がん性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、5、20 及び 80 ppm：平均検体摂取量は表 36 参照）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 36 2 年間発がん性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		5 ppm	20 ppm	80 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.2	0.8	3.4
	雌	0.3	1.2	4.6

注) 安定性試験の結果に基づいた換算値を示す。

⁷⁾ 最終と殺群の病理組織学的検査における対照群雌の結果が欠損し正確な評価が困難であること、またより新しい試験が実施されており、当該試験との病理組織学的所見の再現性がみられないことから参考資料とした。

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、80 ppm 投与群の雄で肝細胞空胞化及び肝細胞脂肪変性が、同群の雌では変異肝細胞巣が認められたので、無毒性量は雌雄とも 20 ppm（雄：0.8 mg/kg 体重/日、雌：1.2 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）

（5）18 か月間発がん性試験（マウス）

B6C3F1 マウス [一群雌雄各 60 匹（主群：雌雄各 50 匹、衛星群：雌雄各 10 匹）] を用いた混餌（原体：0、20、80 及び 320 ppm：平均検体摂取量は表 37 参照）投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 37 18 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	80 ppm	320 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4	14	63
	雌	5	20	86

注) 安定性試験の結果に基づいた換算値を示す。

各投与群で認められた毒性所見は表 38 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、80 ppm 投与群の雄で脾ヘモジデリン沈着等が、同投与群の雌で膀胱粘膜リポフスチン沈着が認められたので、無毒性量は雌雄とも 20 ppm（雄：4 mg/kg 体重/日、雌：5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 2）

表 38 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
320 ppm	- 肝絶対及び比重量増加 - 肝細胞脂肪変性（小葉中心性） - 脾髄外造血亢進	- 肝及び腎絶対及び比重量増加 - 変異肝細胞巣 - 肝細胞脂肪変性（小葉中心性） - 脾髄外造血亢進 - 脾ヘモジデリン沈着 - 卵胞のう胞
80 ppm 以上	- 腎絶対及び比重量減少 - 脾ヘモジデリン沈着	膀胱粘膜リポフスチン沈着[#]
20 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

[#]：80 ppm 投与群では統計学的有意差はないが投与の影響と考えられた。

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 24 匹）を用いた混餌（原体：0、5、30 及び 180 ppm：平均検体摂取量は表 39 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 39 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			5 ppm	30 ppm	180 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	0.42	2.53	15.5
		雌	0.49	2.90	17.3
	F ₁ 世代	雄	0.42	2.47	15.5
		雌	0.46	2.83	17.2

注) 安定性試験の結果に基づいた換算値を示す。

各投与群で認められた毒性所見は表 40 に示されている。

本試験において、親動物では 30 ppm 以上投与群の F₁ 雄で体重増加抑制が、180 ppm 投与群の P 及び F₁ 雌で体重増加抑制等が認められ、児動物では検体投与による影響は認められなかったため、無毒性量は親動物の雄で 5 ppm（P 雄：0.42 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：0.42 mg/kg 体重/日）、雌で 30 ppm（P 雌：2.90 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：2.83 mg/kg 体重/日）、児動物で本試験の最高用量 180 ppm（P 雄：15.5 mg/kg 体重/日、P 雌：17.3 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：15.5 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：17.2 mg/kg 体重/日）であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 2）

表 40 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	180 ppm	・ Glob 減少 ・ 肝比重量増加 ・ 肝細胞脂肪変性	・ 体重増加抑制 ・ Alb 減少	・ Glob 減少 ・ 肝比重量増加 ・ 肝細胞脂肪変性	・ 体重増加抑制# ・ Alb 減少 ・ TP 減少 ・ 肝比重量増加
	30 ppm 以上	30 ppm 以下 毒性所見なし	30 ppm 以下 毒性所見なし	・ 体重増加抑制	30 ppm 以下 毒性所見なし
	5 ppm			毒性所見なし	
児動物	180 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

#：統計学的有意差はないが投与の影響と考えられた。

(2) 発生毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、3、10 及び 30 mg/kg 体重/日、溶媒：オリーブ油）投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、10 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制（妊娠 6～15 日以降）が認められたので、無毒性量は母動物で 3 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 30 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）

（3）発生毒性試験（ウサギ）①

ヒマラヤウサギ（一群雌 11～14 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口（原体：0、25、50 及び 75 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物の 75 mg/kg 体重/日投与群で死亡（2 例、妊娠 12 日及び 17 日）、50 mg/kg 体重/日以上投与群で下痢、鎮静及び一般状態の悪化（投与期間中：発現時期の詳細不明）が認められ、胎児では 25 mg/kg 体重/日以上投与群で着床後胚損失率の増加及び生存胎児数の減少が認められたので、無毒性量は母動物で 25 mg/kg 体重/日、胎児で 25 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。（参照 2）

（4）発生毒性試験（ウサギ）②

発生毒性試験（ウサギ）①[12. (3)]において胎児に対する無毒性量が得られなかったため、低用量での試験が実施された。ヒマラヤウサギ（一群雌 15 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口（原体：0、6.25、12.5 及び 25 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

25 mg/kg 体重/日投与群の親動物で妊娠 24～27 日に観察された体重増加抑制は一時的なもので投与の影響ではないと考えられた。

本試験において、母動物では検体投与の影響は認められず、25 mg/kg 体重/日投与群の胎児では着床後胚損失率の増加及び生存胎児数の減少が認められたことから、無毒性量は母動物で本試験の最高用量 25 mg/kg 体重/日、胎児で 12.5 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2）

（5）発生毒性試験（ウサギ）③

ヒマラヤウサギ（一群雌 12～15 匹）の妊娠 7～19 日に強制経口（原体：0、5、15 及び 45 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 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 41 に示されている。

本試験において、45 mg/kg 体重/日投与群の母動物で死亡（1 例）、体重増加抑制等が認められ、同投与群の胎児で着床後胚損失率の増加、過剰肋骨の増加等が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 15 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2）

表 41 発生毒性試験（ウサギ）③で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児動物
45 mg/kg 体重/日	・ 死亡（1 例：妊娠 9 日）# ・ 体重増加抑制 ・ 子宮重量減少	・ 過剰肋骨増加 ・ 胸骨分節癒合の増加 ・ 着床後胚損失率増加 ・ 早期吸収胚数増加 ・ 生存胎児数減少
15 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

#：死亡前日に一般状態の悪化、立毛及び出血がみられ、剖検所見として、急性出血性肺炎及び急性出血性気管炎が観察された。

ウサギを用いた発生毒性試験 [12. (3)～(5)] の総合評価として、無毒性量は母動物で 25 mg/kg 体重/日、胎児で 15 mg/kg 体重/日であると考えられた。母動物に明らかな毒性がみられない用量で着床後胚損失率の増加及び生存胎児数の減少が認められた。

1 3. 遺伝毒性試験

ダゾメット（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卵巣由来細胞（CHO）を用いた突然変異試験、ヒトリンパ球細胞を用いた染色体異常試験、マウスを用いた宿主経路試験、ラットを用いた UDS 試験並びにマウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 42 に示されているとおり、チャイニーズハムスター卵巣由来 CHO 細胞を用いた突然変異試験で陽性であったが、マウスを用いた宿主経路試験、ラットを用いた UDS 試験及びマウスを用いた *in vivo* 小核試験を含む他の試験ではいずれも陰性であったことから、ダゾメットに生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 2）

表 42 遺伝毒性試験概要（ダゾメット）

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> (H17、M45 株)	10～200 µg/ディスク	陰性
	DNA 修復試験 <i>B. subtilis</i> (H17、M45 株)	1.0～10,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	DNA 修復試験 <i>B. subtilis</i> (H17、M45 株)	1.0～10,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験 <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株及び G46 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	1～200 µg/プレート (+/-S9)	陰性

	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞(CHO) (<i>Hgp^{rt}</i> 座)	①0.00464～0.1 µg/プレート (+/-S9) ②0.01～0.464 µg/プレート (+/-S9)	陽性
	染色体異常試験	ヒトリンパ球細胞	0.002～0.05 µg/mL (-S9) 2.5～25 µg/mL (+S9)	陰性
宿主 経路	復帰突然変異試験	ICR マウス (一群雄 6 匹) <i>S. typhimurium</i> (G46 株)	50 及び 100 mg/kg 体重 (24 時間間隔で 2 回強制経口投与)	陰性
<i>in vivo</i> / <i>in vitro</i>	UDS 試験	Fischer ラット (一群雄 3 匹、初代培養肝細胞)	37.5～300 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	NMRI マウス (骨髓細胞) (一群雌雄各 5 匹)	45、90、180 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性

+/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「ダゾメット」の食品健康影響評価を実施した。

¹⁴C で標識したダゾメットのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与後の吸収率は少なくとも 92.8%と考えられた。各臓器及び組織中の放射能は甲状腺が最も高く、次いで腎臓、肝臓及び肺で比較的高い濃度が認められたが、投与後 168 時間の濃度はいずれも低かった。放射能の排泄は主に尿中であり、その大部分は投与後 24 時間以内に排泄された。また、主に CO₂ 及び COS/CS₂ として呼気中への放射能排泄が認められた。尿中には投与量及び性別にかかわらず、MITC の *N*-acetylcysteine 抱合体である代謝物 M5 が最も多く認められ、次いで M4、M2 等の代謝物が検出された。

¹⁴C で標識したダゾメットの植物体内運命試験の結果、ダゾメット処理土壌で栽培した植物の果実、茎葉及び根部において、未変化のダゾメットは認められず、痕跡程度の MITC が検出されたのみであった。これらは主に土壌中分解生成物 MITC の取り込みによるものと考えられた。

ダゾメット及び MITC を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、ダゾメット及び MITC の含量 (MITC 換算値) の最大残留値は、だいこん (つまみ菜) の 0.613 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、ダゾメット投与による影響は、主に体重 (増加抑制)、血液 (貧血)、肝臓 (重量増加等) 及び脾臓 (ヘモジデリン沈着等) に認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった。

ウサギを用いた発生毒性試験において、着床後胚損失率の増加及び生存胎児数の減少が認められた。ラットでは催奇形性は認められなかった。

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则认为される毒性影響等は表 44 にそれぞれ示されている。

90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット) の雄について、無毒性量が設定できなかったが、より低用量で実施された 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)、さらに低用量かつより長期で実施された 2 年間慢性毒性試験及び 2 年間発がん性試験において、それぞれ無毒性量が得られている (1.3 mg/kg 体重/日、3.4 mg/kg 体重/日及び 0.8 mg/kg 体重/日)。

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、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 0.4 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 0.004 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

ダゾメット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、イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験の 2.8 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 0.028 mg/kg 体重を急性参照用量 (ARfD) と設定した。

なお、暴露評価対象物質については総合評価において設定した。

ADI	0.004 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	0.4 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	0.028 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	亜急性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	90 日間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	2.8 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

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

表 43 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⁾				
			JMPR	EU	豪州	食品安全委員会 農薬専門調査会	参考 (農薬抄録)
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	0、20、60、 180、360 ppm 雄：0、1.3、 4.1、12.2、 24.9 雌：0、1.6、 4.8、13.7、 28.4	1.5	1.5 肝重量増加及 び肝細胞脂肪 変性	雄：約 1.8 雌：約 4.6 雌雄：肝重量増加 及び肝細胞脂肪 変性	雄：1.3 雌：4.8 雌雄：肝細胞脂肪 変性等	雄：1.3 雌：4.8 雄：肝絶対及び比 重量増加等 雌：肝比重量増加 及び肝細胞脂肪 浸潤
	90 日間 亜急性 神経毒性 試験	0、50、200、 400(雌のみ)、 450 (雄のみ) ppm 雄：0、4、15、 -、34 雌：0、4、16、 34、-		(亜急性神経 毒性は認めら れない)		雄：- 雌：4 雌雄：肝細胞脂肪 変性（小葉中心 性）等 (亜急性神経毒 性は認められな い)	雄：- 雌：4 雌雄：小葉中心性 脂肪変性等 (亜急性神経毒 性は認められな い)
	2 年間 慢性毒性 試験①	0、5、20、80、 320 ppm 雄：0、0.2、 0.9、3.4、14.0 雌：0、0.2、 1.2、4.8、19.1		0.9 RBC、Ht 及び TP 減少等	雄：約 4 雌：約 1 雄：体重増加抑制 等 雌：TG、ChE 減 少等	雄：3.4 雌：1.2 雄：体重増加抑制 雌：TG、ChE 減 少等	雄：3.4 雌：1.2 雄：体重増加抑制 雌：TG、ChE 減 少等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾				
			JMPR	EU	豪州	食品安全委員会 農薬専門調査会	参考 (農薬抄録)
	2年間 発がん性 試験	0、5、20、80 ppm 雄：0、0.2、 0.8、3.4 雌：0、0.3、 1.2、4.6	(発がん性は 認められない)		雌雄：約 1 雄：肝細胞空胞化 等 雌：変異肝細胞小 増殖巢 (発がん性は認 められない)	雄：0.8 雌：1.2 雄：肝細胞空胞化 等 雌：変異肝細胞巢 (発がん性は認 められない)	雄：0.8 雌：1.2 雄：肝細胞空胞化 等 雌：変異肝細胞小 増殖巢 (発がん性は認 められない)
	2世代 繁殖試験	0、5、30、180 ppm P雄：0、0.42、 2.53、15.5 P雌：0、0.49、 2.90、17.3 F ₁ 雄：0、0.42、 2.47、15.5 F ₁ 雌：0、0.46、 2.83、17.2		親動物：0.5 児動物：18 親動物 肝細胞脂肪沈 着等 児動物 毒性所見なし (繁殖能に対 する影響は認 められない)	親動物：約 0.5 児動物：約 18 親動物 肝細胞脂肪沈着 等 児動物 毒性所見なし (繁殖能に対す る影響は認め られない)	親動物 P雄：0.42 P雌：2.90 F ₁ 雄：0.42 F ₁ 雌：2.83 児動物 P雄：15.5 P雌：17.3 F ₁ 雄：15.5 F ₁ 雌：17.2 親動物 雌雄：体重増加抑 制等 児動物 雌雄：毒性所見な	親動物 P雄：0.42 P雌：0.49 F ₁ 雄：0.42 F ₁ 雌：0.46 児動物 P雄：15.5 P雌：17.3 F ₁ 雄：15.5 F ₁ 雌：17.2 親動物 雌雄：肝細胞脂肪 沈着等 児動物 雌雄：毒性所見な

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾				
			JMPR	EU	豪州	食品安全委員会 農薬専門調査会	参考 (農薬抄録)
						し (繁殖能に対する影響は認められない)	し (繁殖能に対する影響は認められない)
	発生毒性試験	0、3、10、30		母動物：3 胎児：3 母動物：子宮重量減少 胎児：矮小個体出現数の増加 (催奇形性は認められない)	母動物：3 胎児：3 母動物：体重増加抑制等 胎児：矮小個体出現数の増加 (催奇形性は認められない)	母動物：3 胎児：30 母動物：体重増加抑制 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：3 胎児：3 母動物：体重増加抑制等 胎児：矮小個体出現数の増加 (催奇形性は認められない)
マウス	18 か月間 発がん性試験	0、20、80、320 ppm 雄：0、4、14、63 雌：0、5、20、86		4 (発がん性は認められない)	雄：約 4 雌：約 6 雄：小葉中心性肝細胞脂肪化等 雌：膀胱粘膜リポフスチン沈着等 (発がん性は認められない)	雄：4 雌：5 雄：脾へモジデリン沈着等 雌：膀胱粘膜リポフスチン沈着 (発がん性は認められない)	雄：4 雌：5 雄：小葉中心性肝細胞脂肪化等 雌：膀胱粘膜リポフスチン沈着 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性試験①	0、25、50、75			母動物：25 胎児：-	母動物：25 胎児：-	母動物：25 胎児：-

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾				
			JMPR	EU	豪州	食品安全委員会 農薬専門調査会	参考 (農薬抄録)
					母動物：体重増加抑制等 胎児：着床後胚死亡率の増加等 (催奇形性は認められない)	母動物：下痢等 胎児：着床後胚損失率の増加等	母動物：体重増加抑制等 胎児：着床後胚死亡率の増加等 (催奇形性は認められない)
	発生毒性試験②	0、6.25、12.5、25			母動物：25 胎児：12.5 母動物：毒性所見なし 胎児：胚・胎児死亡率の増加等 (催奇形性は認められない)	母動物：25 胎児：12.5 母動物：毒性所見なし 胎児：着床後胚損失率の増加等	母動物：25 胎児：12.5 母動物：毒性所見なし 胎児：胚・胎児死亡率の増加等 (催奇形性は認められない)
	発生毒性試験③	0、5、15、45				母動物：15 胎児：15 母動物：体重増加抑制等 胎児：着床後胚損失率の増加等	母動物：15 胎児：15 母動物：体重増加抑制等 胎児：過剰肋骨の増加等 (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⁾				
			JMPR	EU	豪州	食品安全委員会 農薬専門調査会	参考 (農薬抄録)
	総合評価					母動物：25 胎児：15 母動物：下痢等 胎児：着床後胚損 失率の増加等	
イヌ	90 日間 亜急性 毒性試験	0、25、100、 400/200 ppm 雄：0.7、2.9、 7.0 雌：0.7、2.8、 6.4			雄：0.8－1.0 雌：3.1－4.0 雄：肝比重量増加	雄：2.9 雌：2.8 雌雄：体重増加抑 制等	雄：0.7 雌：0.7 雄：ALT 減少 雌：摂餌量減少
	1 年間 慢性毒性 試験	0、15、50、 150 ppm 雄：0、0.3、 1.2、3.6 雌：0、0.4、 1.4、4.0		1 肝重量増加及 び肝細胞脂肪 変性	雄：約 1.6 雌：約 0.5 雌雄：肝クッパー 細胞への色素沈 着等	雄：1.2 雌：0.4 雄：肝へモジデリ ン沈着、体重増加 抑制等 雌：肝へモジデリ ン沈着	雄：1.2 雌：0.4 雄：体重増加抑 制、貧血、肝へモ ジデリン沈着等 雌：肝へモジデリ ン沈着
ADI				NOAEL：0.9 SF：100 ADI：0.01	① NOEL：<0.5 SF：1,000 ADI：0.0005 ② NOEL：0.5 SF：100 ADI：0.005	NOAEL：0.4 SF：100 ADI：0.004	NOAEL：0.4 SF：100 ADI：0.004

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾				
			JMPR	EU	豪州	食品安全委員会 農薬専門調査会	参考 (農薬抄録)
ADI 設定根拠資料				ラット 2 年間慢性毒性試験	①ラット2年間慢性毒性試験<参考資料>、②イヌ1年間慢性毒性試験及びラット2世代繁殖毒性試験	イヌ1年間慢性毒性試験	イヌ1年間慢性毒性試験

注) NOAEL : 無毒性量、NOEL : 無影響量、SF : 安全係数、ADI : 一日許容摂取量、／ : 資料なし

¹⁾ 無毒性量には最小毒性量又は最小影響量で認められた所見の概要を示す。

— : 設定できず

表 44 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 ¹⁾ (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	急性毒性 試験	雄：0、270、350、 455、590、770、1,000 雌：0、460、590、 770、1,000、1,300	雄：270 未満 雌：460 未満 雌雄：呼吸粗大、流涙、流涎、自発運動の低下、う ずくまり姿勢、鼻部への赤色粘液様分泌物の付着、 立毛及び衰弱
	急性神経毒性 試験	雄：0、50、130、450 雌：0、13、50、150	雄：50 未満 雌：13 未満 雌雄：自発運動量の低下等
	90 日間亜急性 神経毒性試験	0、50、200、400 (雌 のみ)、450 (雄のみ) ppm 雄：0、4、15、-、34 雌：0、4、16、34、 -	雄：15 雌：16 雌雄：体重増加抑制
マウス	一般薬理 (一般症状)	0、100、200 (雄の み)	雄：100 未満 雄：受動性、鎮静、流涙及び閉眼
	急性毒性 試験	0、270、350、455、 590、770	雌雄：270 未満 雌雄：呼吸粗大、流涙、流涎、自発運動の低下、衰 弱等
イヌ	90 日間亜急性 毒性試験	0、25、100、400／ 200 ppm 雄：0、0.7、2.9、7.0 雌：0、0.7、2.8、6.4	雄：2.9 雌：2.8 雌雄：体重増加抑制
ウサギ	発生毒性試験①	0、25、50、75	胎児：25 未満 胎児：着床後胚損失率の増加及び生存胎児数の減少
	発生毒性試験②	0、6.25、12.5、25	胎児：12.5 胎児：着床後胚損失率の増加及び生存胎児数の減少
	発生毒性試験③	0、5、15、45	胎児：15 胎児：着床後胚損失率の増加、過剰肋骨の増加等
ARfD			NOAEL：2.8 SF：100 ARfD：0.028
ARfD 設定根拠資料			イヌ 90 日間亜急性毒性試験

ARfD：急性参照用量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

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/分解物略称>

記号	化学名
MITC	methyl isothiocyanate
M1	未同定代謝物
M2	2-amino-3-methylthiocarbamoylsulfanyl-propionic acid (MITC の cysteine 抱合体)
M3	未同定代謝物
M4	3-methylthiocarbamoylsulfanyl-2-oxo-propionic acid
M5	2-acetylamino-3-methylthiocarbamoylsulfanyl-propionic acid (MITC の <i>N</i> -acetylcysteine 抱合体)
M6	未同定代謝物
M7	未同定代謝物
M8	未同定代謝物
M9	未同定代謝物
M10	methylamino-thioxo-methanesulfenic acid + hydroxymethyl dithiocarbamic acid
M11	[1,2,4]dithiazolidine-3-thione
M12	methylamino-thioxo-methanethiosulfenic acid
M13	carbon disulfide
M14	<i>N,N</i> ² dimethylurea
M15	<i>N,N</i> ² dimethylthiourea
M16	methyl amine
M17	formaldehyde
M19	<i>N</i> -methyl formamide
M20	[1,3]thiazetidine 1-oxide

<別紙 2：検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量 (active ingredient)
Alb	アルブミン
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)]
ALP	アルカリホスファターゼ
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
Bil	ビリルビン
ChE	コリンエステラーゼ
Chol	コレステロール
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
DMSO	ジメチルスルホキシド
GC/MS	ガスクロマトグラフ質量分析計
Glob	グロブリン
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
HPLC	高速液体クロマトグラフ
Ht	ヘマトクリット値
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
PHI	最終使用から収穫までの日数
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
T _{1/2}	消失半減期
T.Bil	総ビリルビン
TAR	総投与 (処理) 放射能
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
UDS	不定期 DNA 合成

<別紙 3：作物残留試験成績>

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 は 場 数	使用量 (kg ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					MITC とダブレットとの合量 (MITC 換算)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
ばれいしょ (露 地) (塊茎) 昭和 62 年度	1	294	1	137	0.022	0.021	0.014	0.013
	1			102	0.047	0.043	0.031	0.030
ばれいしょ (露 地) (塊茎) 平成3年度	1	196	1	137			0.009	0.009
		294					0.010	0.010
	1	196	1	108			0.003	0.003
		294					0.007	0.007
	1	196	1	129			0.016	0.015
		294					0.023	0.023
ばれいしょ (露 地) (塊茎) 平成4年度	1	196	1	134			0.047	0.046
		294					0.049	0.047
さといも (露 地) (塊 茎) 平成5年度	1	294	1	224	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
	1			221	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
かんしょ (露 地) (塊 根) 平成9年度	1	294	1	140	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
	1				<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
やまのいも (露 地) (塊 茎) 昭和62年度	1	196	1	184			0.010	0.010
		294					0.008	0.008
	1	196	1	162			0.023	0.022
		294					0.024	0.023
	1	196	1	243			<0.005	<0.005
		294					<0.005	<0.005
やまのいも (露 地) (塊 茎) 昭和63年度	1	196	1	227	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		294			0.005	0.005	<0.005	<0.005
	1	196	1	187	0.014	0.013	0.015	0.014
		294			0.019	0.018	0.018	0.017
こんにゃくいも (露 地) (球 茎) 昭和63年度	1	294	1	183	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1			171	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005

作物名 (栽培形態) (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)			
					MITC とダブメットとの合量 (MITC 換算)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
てんさい (露 地) (根 部) 昭和62年度	1	3,920 + 294 (苗床 + 本圃)	2	369	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1			401	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
てんさい (露地・無袋) (葉 部) 昭和63年度	1	3,920 + 294 (苗床 + 本圃)	2	369	0.019	0.018	<0.005	<0.005
	1			401	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
だいこん (露 地) (根 部) 平成2年度	1	196	1	68	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1			90	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
だいこん (露 地) (葉 部) 平成2年度	1	196	1	68	0.005	0.005	<0.005	<0.005
	1			90	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
だいこん (露 地) (根 部) 平成10年度	1	294	1	78	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
	1			73	0.004	0.004	0.005	0.005
だいこん (露 地) (葉 部) 平成10年度	1	294	1	78	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
	1			73	0.005	0.005	0.005	0.004
だいこん (露 地) (つまみ菜) 平成10年度	1	294	1	27			0.021	0.021
	1			35			0.613	0.599
だいこん (露 地) (間引き菜) 平成10年度	1	294	1	34			0.006	0.005
	1			42			0.280	0.277
はつかだいこん (施 設) (根 部) 平成17年度	1	196	1	63 68 73	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005		
はつかだいこん (施 設) (葉 部) 平成17年度				63 68 73	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005		

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 は 場 数	使用量 (kg ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					MITC とダブメットとの合量 (MITC 換算)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
はつかだいこん (施 設) (根 部) 平成17年度	1	196	1	84 89 94	0.005 <0.005 <0.005	0.005 <0.005 <0.005		
はつかだいこん (施 設) (葉 部) 平成17年度				84 89 94	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005		
か ぶ (露 地) (根 部) 昭和62年度	1	196	1	92	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		294			<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1	196	1	52	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		294			<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
か ぶ (露 地) (葉 部) 昭和62年度	1	196	1	92	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		294			<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1	196	1	52	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		294			<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
はくさい (露 地) (茎 葉) 昭和56年度	1	294	1	100	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006
	1			164	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006
はくさい (露 地) (茎 葉) 平成2年度	1	294	1	83			<0.005	<0.005
	1			74			<0.005	<0.005
キャベツ (露 地) (葉 球) 昭和62年度	1	294	1	92	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1			115	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
こまつな (施 設) (茎 葉) 平成8年度	1	294	1	33 43	0.003 0.004	0.003 0.004	0.003 <0.002	0.003 <0.002
	1			31 41	0.004 0.004	0.004 0.004	0.002 <0.002	0.002 <0.002
みずな (きょうな) (施 設) (葉 茎) 平成4年度	1	294	1	38	<0.005	<0.005		
		490			0.007	0.006		
	1	294			<0.005	<0.005		
		490			0.014	0.014		
みぶな (きょうな) (施 設)	1	294	1	35 38 42			<0.009 <0.009 <0.009	<0.009 <0.009 <0.009

作物名 (栽培形態) (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)			
					MITC とダブメットとの含量 (MITC 換算)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
(茎 葉) 平成16年度	1			32 35 39			<0.009 <0.009 <0.009	<0.009 <0.009 <0.009
チンゲンサイ (施 設) (茎 葉) 平成12年度	1	294	1	48	0.003	0.003	0.003	0.002
	1			47	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
カリフラワー (露 地) (花 蕾) 平成14年度	1	294	1	79	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
	1			125	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
ブロッコリー (露 地) (花 蕾) 平成14年度	1	294	1	76	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
	1			113	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
しろな (施 設) (茎 葉) 平成7年度	1	147	1	50	<0.01	<0.01		
		294			<0.01	<0.01		
しろな (施 設) (茎 葉) 平成8年度	1	294	1	44	<0.004	<0.004		
ひろしまな (露 地) (茎 葉) 平成9年度	1	294	1	83 93	0.006 <0.004	0.006 <0.004	0.008 <0.004	0.007 <0.004
ひろしまな (露 地) (茎 葉) 平成10年度	1	294	1	56 66	<0.004 <0.004	<0.004 <0.004	<0.004 <0.004	<0.004 <0.004
				66 76	<0.004 <0.004	<0.004 <0.004	<0.004 <0.004	<0.004 <0.004
つぼみ菜 (施 設) (茎 葉) 平成17年度	1			85			0.032	0.032
	1			83			<0.008	<0.008
ごぼう (露 地) (根 部) 平成16年度	1	294	1	185	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004
	1			182	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004
しゅんぎく	1	196	1	57	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004

作物名 (栽培形態) (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)			
					MITC とダブメットとの含量 (MITC 換算)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
(施 設) (茎 葉) 平成9年度	1			72	0.014	0.009	0.015	0.013
レタス (施 設) (茎 葉) 平成16年度	1	294	1	63	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004
	1			59	0.004	0.004	<0.004	<0.004
レタス (施 設) (茎 葉) 平成22年度	1	294	1	54	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
				61	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
				68	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
	1			58	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
				65	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
				72	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
葉ごぼう (露 地) (茎葉及び根) 平成19年度	1	294	1	91	<0.002	<0.002		
				98	<0.002	<0.002		
				101	<0.002	<0.002		
	1			91	<0.002	<0.002		
やまごぼう (もりあざみ) (露 地) (根) 平成16年度		294	1	161	<0.008	<0.008		
	1			168	<0.008	<0.008		
				175	<0.008	<0.008		
	1			161	<0.008	<0.008		
				168	<0.008	<0.008		
				175	<0.008	<0.008		
ふ き (露地・施設) (可食部) 平成15年度	1	294	1	353	<0.004	<0.004	<0.008	<0.008
	1			110	<0.004	<0.004	<0.008	<0.008
食用ぎく (施 設) (花全体) 平成17年度	1	294	1	127			<0.004	<0.004
	1			144			<0.004	<0.004
たまねぎ (露 地) (鱗 茎) 昭和62年度	1	3,920 (苗床)	1	270	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		3,920 + 294 (苗床 + 本圃)	2	236	0.022	0.021	0.048	0.048
	1	3,920 (苗床)	1	273	0.014	0.013	0.017	0.017

作物名 (栽培形態) (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)			
					MITC とダブメットとの合量 (MITC 換算)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
		3,920 + 294 (苗床 + 本圃)	2	184	0.013	0.012	0.021	0.021
たまねぎ (露 地) (鱗 茎) 平成12年度	1	196 (苗床)	1	255	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
	1			239	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
たまねぎ (露 地) (鱗 茎) 平成16年度	1	294	1	245	0.014	0.014	<0.004	<0.004
	1			200	0.014	0.014	<0.004	<0.004
たまねぎ (露 地) (鱗 茎) 平成21年度	1	588	1	131	<0.02	<0.02	0.03	0.02
				138	<0.02	<0.02	0.02	0.02
				145	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	1			224	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				231	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				238	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
ね ぎ (露 地) (茎 葉) 平成4年度	1	294 (本圃)	1	115	0.002	0.002	0.003	0.003
		294 (苗床)	1	335	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
		294 + 196 (苗床 + 本圃)	2	115	0.002	0.002	<0.002	<0.002
		294 + 294 (苗床 + 本圃)	2	115	0.002	0.002	0.004	0.003
	1	294 (本圃)	1	164	0.002	0.002	0.005	0.005
		294 (苗床)	1	245	0.002	0.002	0.003	0.003
		294 + 196 (苗床 + 本圃)	2	164	0.002	0.002	0.005	0.005
		294 + 294 (苗床 + 本圃)	2	164	0.003	0.003	0.005	0.005
ね ぎ (露 地) (茎 葉) 平成21年度	1	588	1	141	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				148	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				155	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	1			84	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				91	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				98	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02

作物名 (栽培形態) (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)			
					MITC とダブレットとの合量 (MITC 換算)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
ね ぎ (露 地) (茎 葉) 平成22年度	1	588	1	172	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				179	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				186	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	1			55	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				62	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				69	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
葉ねぎ (露 地) (茎 葉) 平成3年度 平成4年度	1	294 (本圃)	1	136			<0.002	<0.002
		294 (苗床)	1	245			<0.002	<0.002
		294 + 196 (苗床 +本圃)	2	136			<0.002	<0.002
		294 + 294 (苗床 +本圃)	2	136			<0.002	<0.002
	1	294 (本圃)	1	97			0.010	0.009
		294 (苗床)	1	252			<0.002	<0.002
		294 + 196 (苗床 +本圃)	2	97			0.010	0.010
		294 + 294 (苗床 +本圃)	2	97			0.014	0.014
にんにく (露 地) (鱗 片) 平成2年度	1	294	1	289	0.022	0.021		
	1			295	<0.004	<0.004		
に ら (施 設) (茎 葉) 平成15年度	1	294	1	213	<0.004	<0.004	<0.008	<0.008
	1			144	0.004	0.004	<0.008	<0.008
わけぎ (露 地) (葉及び鱗茎) 平成16年度	1	196	1	47	0.02	0.02		
				48	0.01	0.01		
				54	<0.01	<0.01		
	1	294	1	47	0.01	0.01		
				48	0.02	0.02		
				54	<0.01	<0.01		
	1	196	1	47	0.02	0.02		
				54	<0.01	<0.01		
				54	<0.01	<0.01		

作物名 (栽培形態) (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)			
					MITC とダブメットとの含量 (MITC 換算)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
		294		47 54 54	0.03 <0.01 <0.01	0.03 <0.01 <0.01		
らっきょう (露 地) (鱗 茎) 平成7年度	1	294	1	292	0.017	0.016		
	1			314	0.013	0.013		
にんじん (露 地) (根 部) 昭和62年度	1	196	1	154	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		294			<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1	196	1	126	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		294			<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
にんじん (露 地) (根 部) 昭和62年度	1	196	1	124			<0.005	<0.005
		294					<0.005	<0.005
にんじん (露 地) (根 部) 昭和62年度	1	294	1	92			<0.005	<0.005
	1			83			<0.005	<0.005
パセリ (施 設) (茎 葉) 平成9年度	1	294	1	80	0.005	0.005	0.005	0.005
				94	0.004	0.004	0.005	0.005
パセリ (施 設) (茎 葉) 平成10年度	1	294	1	80	<0.004	<0.004	0.007	0.007
				95	<0.004	<0.004	0.005	0.005
セルリー (施 設) (茎 葉) 平成13年度	1	294	1	91	0.002	0.002	<0.002	<0.002
	1			114	0.002	0.002	<0.002	<0.002
みつば (施 設) (茎 葉) 平成17年度	1	196	1	80			<0.02	<0.02
	1			130			<0.02	<0.02
あしたば (露 地) (茎 葉) 平成19年度	1	294	1	248	<0.04	<0.04		
				259	<0.04	<0.04		
	1	294	1	223	<0.04	<0.04		
				237	<0.04	<0.04		
トマト (施 設)	1	294	1	83	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度 (果 実) 昭和62年度	試験 ほ場 数	使用量 (kg ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					MITC とダブレットとの合量 (MITC 換算)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
	1			92	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
トマト (施 設) (果 実) 平成19年度	1	588	1	71	<0.02	<0.02	<0.008	<0.008
				78	<0.02	<0.02	<0.008	<0.008
				85	<0.02	<0.02	<0.008	<0.008
	1			77	0.10	0.10	0.107	0.107
				84	0.10	0.10	0.108	0.106
				91	0.02	0.02	0.112	0.111
ミニトマト (施 設) (果 実) 平成22年度	1	588	1	98	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				105	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				112	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	1			80	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				87	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				94	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
ピーマン (施 設) (果 実) 平成21年度	1	294	1	72	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				78	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				93	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	1			87	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				94	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				108	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
な す (施 設) (果 実) 昭和62年度	1	294	1	66	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1			51	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
甘 長 とうがらし (施 設) (果 実) 平成11年度	1	294	1	106	<0.003	<0.003	0.003	0.003
	1			73	<0.003	<0.003	<0.002	<0.002
ししとう (施 設) (果 実) 平成16年度	1	294	1	84	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004
	1			76	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004
きゅうり (施 設) (果 実) 昭和63年度	1	196	1	67	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		294		67	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		3,920 (苗床)		106	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		3,920 + 294 (苗床 + 本圃)	2	67	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005

作物名 (栽培形態) (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)			
					MITC とダブメットとの合量 (MITC 換算)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
	1	196	1	55	0.023	0.023	0.029	0.028
		294		55	0.029	0.029	0.037	0.036
		3,920 (苗床)		79	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		3,920 + 294 (苗床 + 本圃)	2	55	0.039	0.038	0.055	0.054
きゅうり (施 設) (果 実) 平成3年度	1	294	1	54			0.002	0.002
		3,920 (苗床)		90			<0.002	<0.002
		3,920 + 196 (苗床 + 本圃)	2	54			<0.002	<0.002
		3,920 + 294 (苗床 + 本圃)		54			0.003	0.003
	1	294	1	58			0.003	0.003
		3,920 (苗床)		70			0.003	0.003
		3,920 + 196 (苗床 + 本圃)	2	58			0.003	0.003
		3,920 + 294 (苗床 + 本圃)		58			0.005	0.005
きゅうり (施 設) (果 実) 平成3年度	1	294	1	75			0.025	0.025
		3,920 (苗床)		83			0.006	0.006
		3,920 + 196 (苗床 + 本圃)	2	75			0.016	0.016
		3,920 + 294 (苗床 + 本圃)		75			0.020	0.020
	1	294	1	47			0.016	0.016
		3,920 (苗床)		73			0.003	0.003
		3,920 + 196 (苗床 + 本圃)	2	47			0.030	0.030
		3,920 + 294 (苗床 + 本圃)		47			0.029	0.029

作物名 (栽培形態) (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)			
					MITC とダブメットとの合量 (MITC 換算)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
きゅうり (施設) (果実) 平成3年度	1	294	1	55			0.005	0.005
		3,920 (苗床)		66			<0.002	<0.002
		3,920 + 196 (苗床 + 本圃)	2	55			0.004	0.004
		3,920 + 294 (苗床 + 本圃)		55			0.003	0.002
	1	294	1	49			<0.002	<0.002
		3,920 (苗床)		68			<0.002	<0.002
		3,920 + 196 (苗床 + 本圃)	2	49			<0.002	<0.002
		3,920 + 294 (苗床 + 本圃)		49			<0.002	<0.002
きゅうり (施設) (果実) 平成3年度	1	294	1	45			0.036	0.036
		3,920 (苗床)		71			0.016	0.016
		3,920 + 196 (苗床 + 本圃)	2	45			0.026	0.026
		3,920 + 294 (苗床 + 本圃)		45			0.032	0.032
	1	294	1	64			0.034	0.033
		3,920 (苗床)		74			0.005	0.005
		3,920 + 196 (苗床 + 本圃)	2	64			0.028	0.028
		3,920 + 294 (苗床 + 本圃)		64			0.032	0.030
かぼちゃ (施設) (果実) 平成4年度	1	294	1	139	0.019	0.018	0.010	0.010
		3,920 (苗床)		139	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
		3,920 + 294 (苗床 + 本圃)	2	139	0.010	0.010	0.009	0.009
	1	294	1	89	0.022	0.022	0.008	0.008

作物名 (栽培形態) (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)			
					MITC とダブレットとの合量 (MITC 換算)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
		3,920 (苗床)	2	112	0.002	0.002	<0.002	<0.002
		3,920 + 294 (苗床 + 本圃)		89	0.007	0.007	0.005	0.005
すいか (施設) (果肉) 昭和62年度	1	294	1	90	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		3,920 (苗床)		132	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		3,920 + 294 (苗床 + 本圃)	2	90	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1	294	1	81	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		3,920 (苗床)		112	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		3,920 + 294 (苗床 + 本圃)	2	81	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
メロン (施設) (果実) 平成3年度	1	392	1	82	0.002	0.002	<0.002	<0.002
		3,920 (苗床)		93	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
		3,920 + 392 (苗床 + 本圃)	2	82	0.002	0.002	<0.002	<0.002
	1	392	1	90	0.002	0.002	<0.002	<0.002
		3,920 (苗床)		103	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
		3,920 + 392 (苗床 + 本圃)	2	90	0.002	0.002	<0.002	<0.002
にがうり (施設) (果実) 平成15年度	1	294	1	81	<0.01	<0.01		
	1			63	0.02	0.02		
ほうれんそう (施設) (茎葉) 平成元年度	1	196	1	60	0.005	0.005	<0.005	<0.005
		294			0.005	0.005	<0.005	<0.005
	1	196	1	53	0.005	0.005	<0.005	<0.005
		294			0.010	0.010	0.006	0.006
ほうれんそう (施設) (茎葉) 平成5年度	1	294	1	52	0.014	0.014	0.016	0.015
				56	0.023	0.023	0.014	0.014
	1			45	0.023	0.023	0.015	0.014
				49	0.023	0.023	0.014	0.014

作物名 (栽培形態) (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)			
					MITC とダブメットとの含量 (MITC 換算)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
ほうれんそう (施設) (茎 葉) 平成8年度	1	294	1	50 55			0.059 0.015	0.058 0.014
ほうれんそう (施設) (茎 葉) 平成8年度	1	294	1	55			0.025	0.025
	1			41			<0.002	<0.002
	1			39			0.028	0.028
	1			47			0.005	0.005
ほうれんそう (施設) (茎 葉) 平成9年度	1	294	1	51			0.012	0.012
	1			48			0.008	0.008
しょうが (露 地) (根 茎) 平成元年度	1	196	1	191	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1	294			<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1	196	1	202	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1	294			<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
しょうが (露 地) (根 茎) 平成18年度	1	588	1	197	<0.02	<0.02	<0.008	<0.008
				204	<0.02	<0.02	<0.008	<0.008
				211	<0.02	<0.02	<0.008	<0.008
	1			224	<0.02	<0.02	<0.008	<0.008
				231	<0.02	<0.02	<0.008	<0.008
				238	<0.02	<0.02	<0.008	<0.008
葉しょうが (施設) (根茎及び茎) 平成16年度	1	294	1	115	<0.008	<0.008		
				120	<0.008	<0.008		
				127	<0.008	<0.008		
	1			97	<0.008	<0.008		
				104	<0.008	<0.008		
				111	<0.008	<0.008		
えんどう (施設) (未成熟子実) 平成4年度	1	294	1	200			<0.002	<0.002
	1			112			0.003	0.003
さやえんどう (施設) (さ や) 平成4年度	1	294	1	161	0.007	0.006	0.003	0.003
				96	0.018	0.018	0.003	0.003
	1			103	0.011	0.011	-	-
未成熟いんげん	1	294	1	69	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004

作物名 (栽培形態) (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)			
					MITC とダブメットとの含量 (MITC 換算)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
(施 設) (さ や) 平成16年度	1			82	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004
えだまめ (施 設) (さ や) 平成16年度	1	294	1	82	<0.009	<0.009	<0.004	<0.004
	1			79	<0.009	<0.009	<0.004	<0.004
モロヘイヤ (施 設) (茎 葉) 平成16年度	1	294	1	92 99			<0.008 <0.008	<0.008 <0.008
	1			101 108			<0.008 <0.008	<0.008 <0.008
つるむらさき (施 設) (茎 葉) 平成15年度	1	196	1	57	<0.004	<0.004		
		294			<0.004	<0.004		
	1	196			<0.004	<0.004		
		294			<0.004	<0.004		
さといも(葉柄) (施 設) (葉 柄) 平成16年度	1	294	1	125			<0.009	<0.009
	1						<0.009	<0.009
りんご (露 地) (果 実) 昭和55年度 昭和57年度	1	1,960	1	563	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1	980		1,097	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
なし (露地・有袋) (果 実) 平成7年度	1	980	1	1,503			<0.002	<0.002
	1			1,502			<0.002	<0.002
いちご (露 地) (果 実) 昭和58年度	1	196	1	68			<0.005	<0.005
いちご (施 設) (果 実) 昭和62年度	1	294 (本圃)	1	164	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		294 (仮苗床)		215	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		294 (仮苗床 + 本圃)	2	164	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1	294 (本圃)	1	124	0.005	0.005	<0.005	<0.005

作物名 (栽培形態) (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)			
					MITC とダブレットとの合量 (MITC 換算)			
		公的分析機関		社内分析機関				
		最高値	平均値	最高値	平均値			
		294 (仮苗床)		184	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		294 (仮苗床 + 本圃)	2	124	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
チャービル (施 設) (茎 葉) 平成17年度 平成18年度	1	196	1	112	<0.01	<0.01		
	1			87	<0.01	<0.01		
みょうが (施 設) (可食部) 平成4年度	1	294	1	143	<0.002	<0.002		
	1			172	0.002	0.002		
し そ (露 地) (茎 葉) 平成7年度	1	294	1	104	0.002	0.002	0.006	0.006
				110	<0.002	<0.002	0.005	0.005
				124	<0.002	<0.002	0.005	0.004
	1			112 ¹⁾	0.005	0.005	0.004	0.004
				112 ²⁾	0.003	0.003	0.006	0.005
				112 ³⁾	0.005	0.005	0.005	0.005

注) 使用製剤：微粒剤 (98%)

1)：播種 14 日前処理 2)：播種 20 日前処理 3)：播種 30 日前処理

全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

<参照>

- 1 食品、添加物の規格基準（昭和 34 年厚生省告示 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 ダゾメット（殺菌剤）（平成 24 年 8 月 27 日改訂）：アグロ カネシヨウ株式会社、一部公表
- 3 食品健康影響評価について（平成 25 年 6 月 11 日付け厚生労働省発食安 0611 第 15 号）
- 4 豪州②: Metham Sodium, Dazomet and Methylothiocyanate (MITC). Volume II. NRA Special Review Series 97.2 (1997)
- 5 豪州④: Metham Sodium, Dazomet and Methylothiocyanate (MITC). Volume III. NRA Special Review Series 97.2 (1997)
- 6 EFSA: Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance dazomet (2010)

(案)
第二部
農薬評価書

メタム

2015年2月
食品安全委員会農薬専門調査会

目 次

	頁
○ 審議の経緯.....	5
○ 食品安全委員会委員名簿.....	5
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	5
○ 要 約.....	8
1. メタムアンモニウム塩.....	8
2. メタムナトリウム塩及びメタムカリウム塩.....	8
 I. 評価対象農薬の概要.....	 10
1. 用途.....	10
2. 有効成分の一般名.....	10
3. 化学名.....	10
4. 分子式.....	11
5. 分子量.....	11
6. 構造式.....	11
7. 開発の経緯.....	11
 II-1. 安全性に係る試験の概要【メタムアンモニウム塩】.....	 12
1. 動物体内運命試験.....	12
(1) 吸収.....	12
(2) 分布.....	13
(3) 代謝.....	14
(4) 排泄.....	15
2. 植物体内運命試験.....	16
(1) キャベツ.....	16
(2) だいこん.....	17
3. 土壌中運命試験.....	19
(1) 好氣的土壌中運命試験①.....	19
(2) 好氣的土壌中運命試験②.....	19
(3) 土壌吸着試験①.....	19
(4) 土壌吸着試験②.....	19
4. 水中運命試験.....	20
(1) 加水分解試験①.....	20
(2) 加水分解試験②.....	20
(3) 水中光分解試験①.....	21
(4) 水中光分解試験②.....	21
(5) 水中光分解試験③.....	21

5. 土壌残留試験	22
(1) 土壌残留試験①	22
(2) 土壌残留試験②	23
6. 作物残留試験	23
7. 一般薬理試験	24
8. 急性毒性試験	25
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	27
10. 亜急性毒性試験	28
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	28
(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)	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か月間慢性毒性/発がん性併合試験(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)	32
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	33
13. 遺伝毒性試験	33
14. その他の試験	34
(1) 腺胃部粘膜上皮過形成の発生機序に関する検討	34
II-2. 安全性に係る試験の概要【メタムナトリウム塩】	35
1. 動物体内運命試験	35
(1) ラット①	35
(2) ラット②	38
2. 植物体内運命試験	39
(1) だいこん	39
(2) トマト	40
(3) はくさい	41
3. 土壌中運命試験	41
(1) 好氣的土壌中運命試験	41
(2) 好氣的/嫌氣的湛水土壌中運命試験	42
(3) 好氣的土壌中のDT ₅₀ (分解物C)	43
4. 水中運命試験	43
(1) 加水分解試験①	43
(2) 加水分解試験②	43
(3) 水中光分解試験①	43

(4) 水中光分解試験②	44
5. 土壌残留試験	45
6. 作物残留試験	45
7. 一般薬理試験	45
8. 急性毒性試験	47
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	49
10. 亜急性毒性試験	49
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	49
(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)	50
(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	50
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	50
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	50
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	51
(3) 18か月間発がん性試験(マウス)	51
12. 生殖発生毒性試験	52
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	52
(2) 発生毒性試験(ラット)①	53
(3) 発生毒性試験(ラット)②	53
(4) 発生毒性試験(ウサギ)①	54
(5) 発生毒性試験(ウサギ)②	54
13. 遺伝毒性試験	55
14. その他の試験	56
(1) 肝薬物代謝酵素活性の検討(マウス)	56
II-3. 安全性に係る試験の概要【メタムカリウム塩】	57
1. 動物体内運命試験	57
(1) 人工胃液中における分解比較試験	57
2. 土壌中運命試験	57
(1) 土壌中における分解比較試験	57
3. 急性毒性試験	57
4. 眼・皮膚に対する刺激性試験	58
5. 遺伝毒性試験	58
6. 国際機関における評価の概要	58
(1) EU(EFSA)	58
III-1. 食品健康影響評価【メタムアンモニウム塩】	59
III-2. 食品健康影響評価【メタムナトリウム塩及びメタムカリウム塩】	64

・ 別紙 1：代謝物/分解物略称	70
・ 別紙 2：検査値等略称	71
・ 別紙 3-1：作物残留試験成績（国内）【メタムアンモニウム塩】	73
・ 別紙 3-2：作物残留試験成績（国内）【メタムナトリウム塩】	75
・ 参照	81

＜審議の経緯＞

1964 年	5 月	27 日	初回農薬登録（メタムアンモニウム塩）
1993 年	12 月	1 日	初回農薬登録（メタムナトリウム塩）
2005 年	11 月	29 日	残留農薬基準告示（参照 1）
2013 年	6 月	11 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 0611 第 15 号）、関係書類の接受（参照 2～9）
2013 年	6 月	17 日	第 478 回食品安全委員会（要請事項説明）
2014 年	8 月	22 日	第 38 回農薬専門調査会評価第一部会
2014 年	9 月	12 日	第 39 回農薬専門調査会評価第一部会
2014 年	10 月	29 日	第 40 回農薬専門調査会評価第一部会
2014 年	11 月	28 日	第 41 回農薬専門調査会評価第一部会
2015 年	1 月	21 日	第 118 回農薬専門調査会幹事会
2015 年	2 月	3 日	第 547 回食品安全委員会（報告）

＜食品安全委員会委員名簿＞

（2012 年 7 月 1 日から）

熊谷 進（委員長）
佐藤 洋（委員長代理）
山添 康（委員長代理）
三森国敏（委員長代理）
石井克枝
上安平冽子
村田容常

＜食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿＞

（2014 年 3 月 31 日まで）

・ 幹事会

納屋聖人（座長）	上路雅子	松本清司
西川秋佳*（座長代理）	永田 清	山手丈至**
三枝順三（座長代理**）	長野嘉介	吉田 緑
赤池昭紀	本間正充	

・ 評価第一部会

上路雅子（座長）	津田修治	山崎浩史
赤池昭紀（座長代理）	福井義浩	義澤克彦
相磯成敏	堀本政夫	若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑（座長）	桑形麻樹子	藤本成明
松本清司（座長代理）	腰岡政二	細川正清
泉 啓介	根岸友恵	本間正充

・評価第三部会

三枝順三（座長）	小野 敦	永田 清
納屋聖人（座長代理）	佐々木有	八田稔久
浅野 哲	田村廣人	増村健一

・評価第四部会

西川秋佳*（座長）	川口博明	根本信雄
長野嘉介（座長代理*； 座長**）	代田眞理子	森田 健
山手丈至（座長代理**）	玉井郁巳	與語靖洋
井上 薫**		

*：2013年9月30日まで

**：2013年10月1日から

（2014年4月1日から）

・幹事会

西川秋佳（座長）	小澤正吾	林 真
納屋聖人（座長代理）	三枝順三	本間正充
赤池昭紀	代田眞理子	松本清司
浅野 哲	永田 清	與語靖洋
上路雅子	長野嘉介	吉田 緑

・評価第一部会

上路雅子（座長）	清家伸康	藤本成明
赤池昭紀（座長代理）	林 真	堀本政夫
相磯成敏	平塚 明	山崎浩史
浅野 哲	福井義浩	若栗 忍
篠原厚子		

・評価第二部会

吉田 緑（座長）	腰岡政二	本間正充
松本清司（座長代理）	佐藤 洋	根岸友恵
小澤正吾	杉原数美	山本雅子
川口博明	細川正清	吉田 充
桑形麻樹子		

・評価第三部会

三枝順三（座長）	高木篤也	中山真義
納屋聖人（座長代理）	田村廣人	八田稔久
太田敏博	中島美紀	増村健一
小野 敦	永田 清	義澤克彦

・評価第四部会

西川秋佳（座長）	佐々木有	本多一郎
----------	------	------

長野嘉介（座長代理）
井上 薫
加藤美紀

代田真理子
玉井郁巳
中塚敏夫

山手丈至
森田 健
與語靖洋

要 約

1. メタムアンモニウム塩

ジチオカーバメート系の土壌くん蒸剤である「メタムアンモニウム塩」(CAS No. 39680-90-5)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(キャベツ及びだいこん)、作物残留、亜急性毒性(ラット及びマウス)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット及びマウス)、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、メタムアンモニウム塩投与による影響は、主に体重(増加抑制)及び胃(前胃角化亢進、腺胃粘膜上皮過形成等)に認められた。発がん性、催奇形性及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた2世代繁殖試験において、生存児数減少、死産児数増加等が認められた。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験及びラットを用いた2世代繁殖試験の0.5 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0.005 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

また、メタムアンモニウム塩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、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の3 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0.03 mg/kg 体重を急性参照用量(ARfD)と設定した。

2. メタムナトリウム塩及びメタムカリウム塩

ジチオカーバメート系の土壌くん蒸剤である「メタムナトリウム塩」(CAS No. 137-42-8)及び「メタムカリウム塩」(CAS No. 137-41-7)について農薬抄録及び各種資料(EU 及び豪州)を用いて食品健康影響評価を実施した。

メタムカリウム塩については、メタムナトリウム塩と毒性が同等と考えられることから、ADI等の設定に当たってはメタムナトリウム塩の各種試験結果を基に評価を行った。

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(だいこん、トマト等)、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、メタムナトリウム塩投与による影響は、主に体重(増加抑制)、血液(貧血)、胃(前胃粘膜上皮過形成)及び膀胱(粘膜上皮過形成)に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった。

ラット及びウサギを用いた発生毒性試験において、母動物に毒性の認められる用量で髄膜瘤等が認められた。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 0.75 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 0.0075 mg/kg 体重/日を ADI と設定した。

また、メタムナトリウム塩及びメタムカリウム塩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、ラット及びウサギを用いた発生毒性試験の 2.16 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 0.021 mg/kg 体重を ARfD と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺線虫剤・殺菌剤・殺虫剤・除草剤

2. 有効成分の一般名

和名：メタムアンモニウム塩

英名：metam-ammonium (ISO 名)

和名：メタムナトリウム塩

英名：metam-sodium (ISO 名)

和名：メタムカリウム塩

英名：metam-potassium (ISO 名)

3. 化学名

メタムアンモニウム塩

IUPAC

和名：アンモニウム＝メチルジチオカルバマート

英名：ammonium methyldithiocarbamate

CAS (No. 39680-90-5)

和名：アンモニウム＝*N*-メチルカルバモジチオアート

英名：ammonium *N*-methylcarbamodithioate

メタムナトリウム塩

IUPAC

和名：ナトリウム＝メチルジチオカルバマート

英名：sodium methyldithiocarbamate

CAS (No. 137-42-8)

和名：ナトリウム＝*N*-メチルカーバモジチオエート

英名：sodium *N*-methylcarbamodithioate

メタムカリウム塩

IUPAC

和名：カリウム＝メチルジチオカルバマート

英名：potassium methyldithiocarbamate

CAS (No. 137-41-7)

和名：カリウム＝*N*-メチルカーバモジチオエート

英名：potassium *N*-methylcarbamodithioate

4. 分子式

メタムアンモニウム塩



メタムナトリウム塩



メタムカリウム塩



5. 分子量

メタムアンモニウム塩

124.2

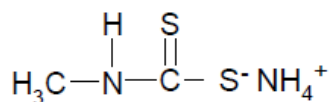
メタムナトリウム塩

129.2

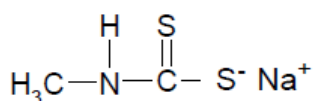
メタムカリウム塩

145.3

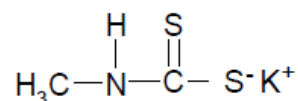
6. 構造式



メタムアンモニウム塩



メタムナトリウム塩



メタムカリウム塩

7. 開発の経緯

メタム（メタムアンモニウム塩、メタムナトリウム塩及びメタムカリウム塩）はジチオカーバメート系化合物に属する土壌くん蒸剤である。本剤は土壌中で速やかに分解し、主にメチルイソチオシアネート（MITC）となり、このガスが土壌中に拡散して生物体のSH酵素を阻害することにより、殺菌、殺虫及び除草効果を発揮すると考えられている。メタムアンモニウム塩は1964年に、メタムナトリウム塩は1993年に初回農薬登録がなされており、メタムカリウム塩は国内では農薬登録はなされていない。ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている。

II-1. 安全性に係る試験の概要【メタムアンモニウム塩】

各種運命試験 [II-1.1~4] は、メタムアンモニウム塩のチオカルボニル炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[thi- ^{14}C]メタムアンモニウム塩」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）からメタムアンモニウム塩に換算した値（mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$ ）を示した。また、[II-1.7~13] の各試験における投与量は、検体純度による補正を行い、メタムアンモニウム塩としての値を記載した。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

①血液中濃度推移

Wistar ラット（一群雌雄各 3 匹）に [thi- ^{14}C]メタムアンモニウム塩を 25 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、又は Wistar ラット（雄 3 匹）に非標識メタムアンモニウム塩を低用量で 13 日間反復経口投与後、[thi- ^{14}C]メタムアンモニウム塩の低用量を単回経口投与（以下[1.]において「反復投与」という。）して血液中濃度推移が検討された。

薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

低用量及び高用量で単回経口投与された [thi- ^{14}C]メタムアンモニウム塩の血液中濃度は、投与 1~2 時間後に C_{max} に達したのち 2~3 相性で漸減した。各種パラメータに顕著な性差は認められず、AUC は雌雄とも投与量の増加にほぼ比例して増加した。反復投与では、 T_{max} は 4 時間に遅延し、AUC は約 1.5 倍となった。（参照 3）

表 1 薬物動態学的パラメータ

投与量	単回投与				反復投与
	25 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重		25 mg/kg 体重/日
性別	雄	雌	雄	雌	雄
T_{max} (hr)	1	1	1	2	4
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	10.4	13.7	30	51.9	12.3
$T_{1/2\alpha}$ (hr)	4.8	4.1	6.8	-	-
$T_{1/2\beta}$ (hr)	19	18	20	16	16
$T_{1/2\gamma}$ (day)	13	4.8	8.5	4	4.5
$\text{AUC}_{0-\infty}$ (hr $\cdot$ mg/mL)	0.36	0.30	1.53	1.74	0.53

- : 該当せず

②吸収率

尿、糞及び呼気中排泄試験 [1. (4)①] から得られた尿、呼気及びカーカス¹中放射能の合算値から、メタムアンモニウム塩の吸収率は少なくとも 80.4%以上であると考えられた。（参照 3）

（２）分布

①全身オートラジオグラフィ

Wistar ラット（一群雄 1 匹）に[thi-¹⁴C]メタムアンモニウム塩を低用量で単回経口投与又は反復投与し、24 及び 120 時間後に全身オートラジオグラムが作成された。

単回投与 24 時間後では、甲状腺、胃内容物、胃、鼻腔及び肝臓に高い放射能が認められ、次いで腸内容物、腎臓及び褐色脂肪に比較的高い放射能が認められた。肺、胸腺、心臓及び副腎には血液よりやや高い放射能が、骨格筋、ハーダー腺、脾臓、下顎腺及び皮膚には血液より低い放射能が認められた。投与 120 時間後では各臓器及び組織における放射能は減少したものの、分布パターンは投与 24 時間後と同様であった。反復投与における放射能の残留性には、単回投与との間に顕著な相違は認められなかった。（参照 3）

②組織内分布

Wistar ラット（一群雌雄各 3 匹又は雄 3 匹）に[thi-¹⁴C]メタムアンモニウム塩を低用量で単回経口投与又は反復投与し、組織内分布が検討された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

単回投与後の組織中放射能は、甲状腺を除く全ての組織で投与 1 時間後に最高濃度に達し、膀胱、肝臓、胃及び腎臓で血漿の 6～10 倍の濃度で認められた。投与 24 時間後では甲状腺が最も高く、次いで肝臓、胃及び褐色脂肪に血漿の 4～11 倍の濃度で認められた。投与 120 時間後の各組織中濃度は最高濃度の 24%以下にまで低下したが、甲状腺、肝臓及び腎臓の濃度は比較的高かった。

雌ラットでは、雄ラットと比較して肝臓の濃度が低かったが、他の組織には大きな相違は認められなかった。また、単回投与と反復投与との間には組織内分布に大きな相違は認められなかった。（参照 3）

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。）。

表 2 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (μg/g 又はμg/mL)

投与群	時間 (hr)	雄	雌
単回投与	1	膀胱(28.6)、肝臓(20.2)、胃(19.3)、腎臓(17.4)、甲状腺(11.0)、血液(10.5)、褐色脂肪(5.7)、副腎(5.6)、肺(5.4)、胸腺(5.0)、皮膚(4.1)、脾臓(4.0)、脂肪(3.7)、ハーダー腺(3.1)、骨髓(3.1)、心臓(3.0)、血漿(2.8)	
	24	甲状腺(15.8)、肝臓(8.6)、腎臓(4.5)、褐色脂肪(3.1)、肺(2.7)、血液(2.6)、胸腺(2.5)、膀胱(2.4)、副腎(1.8)、骨格筋(1.6)、ハーダー腺(1.5)、脾臓(1.4)、心臓(1.3)、胃(1.2)、皮膚(1.1)、下顎腺(1.0)、骨髓(1.0)、血漿(0.8)	
	120	甲状腺(3.7)、肝臓(2.3)、腎臓(1.5)、胸腺(1.2)、肺(0.9)、褐色脂肪(0.9)、血液(0.7)、骨髓(<0.7)、副腎(0.5)、皮膚(0.5)、その他(0.3 以下)	甲状腺(5.0)、胸腺(2.5)、腎臓(2.2)、褐色脂肪(1.4)、血液(0.6)、骨髓(<0.6)、肝臓(0.5)、心臓(0.4)、肺(0.4)、副腎(0.4)、卵巣(0.4)、胃(0.4)、その他(0.3 以下)
反復投与	1	胃(111)、腎臓(21.7)、膀胱(18.1)、肝臓(14.1)、甲状腺(9.7)、血液(7.4)、褐色脂肪(5.6)、脾臓(5.1)、胸腺(4.8)、肺(4.4)、副腎(3.8)、ハーダー腺(3.2)、脂肪(3.1)、皮膚(3.0)、骨髓(3.0)、小腸(3.0)、血漿(3.0)	
	120	肝臓(2.9)、甲状腺(2.7)、腎臓(2.1)、褐色脂肪(1.6)、肺(1.0)、胸腺(0.9)、血液(0.9)、副腎(0.6)、心臓(0.5)、皮膚(0.5)、脾臓(0.4)、骨髓(<0.4)、その他(0.3 以下)	

/: 該当なし

(3) 代謝

Wistar ラット (一群雄 3 匹) に[thi-¹⁴C]メタムアンモニウム塩を低用量で単回経口投与若しくは反復投与し、1 又は 24 時間後に採取した血漿、肝臓及び尿を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

血漿、肝臓及び尿中代謝物は表 3 に示されている。

いずれの試料においても未変化のメタムアンモニウム塩は認められなかった。

血漿中の代謝物プロファイルに単回及び反復投与による大きな相違は認められなかった。

単回投与群の尿中代謝物として、G、F、E 及び H が同定され、それぞれ酵素処理前で 43.6、24.0、11.6 及び 2.7%TRR 認められた。これら尿中代謝物の割合には、酵素処理による加水分解の影響はみられず、また、反復投与による大きな

相違も認められなかった。

メタムアンモニウム塩の体内での主要代謝経路は、ジチオカルバミン酸部の分解により CS₂ が生成し、続いて S が酸化されて CO₂ として呼気中に排泄される経路及びグルタチオン抱合を受け、一部チオカルボニル基のカルボニル基への酸化を伴いながら、システイン抱合体を経て *N*-アセチルシステイン抱合体に至り、尿中に排泄される経路が考えられた。（参照 3）

表 3 血漿、肝臓及び尿中の代謝物（%TRR）

	試料	時間	メタムアンモニウム	代謝物
単 回 投 与	血漿	1	ND	未同定代謝物 MRP1(33.8)、MRP7(11.0)、MRP5(9.9)、MRP3(6.1)、MRP6(4.6)、MRP4(3.1)、MRP2(2.0)
		24	ND	未同定代謝物 MRP4(17.2)、MRP1(8.0)、MRP2(0.7)
	肝臓	1	ND	未同定代謝物 MRL1(39.2)、MRL2(14.8)、MRL3(5.7)、MRL5(5.4)、MRL4(4.9)
		24	ND	未同定代謝物 MRL1(36.4)、MRL2(11.8)
	尿	24 [#]	ND	G(43.6)、F(24.0)、E(11.6)、H(2.7)
		24 ^{##}	ND	G(44.2)、F(25.5)、E(10.0)、H(2.7)
反 復 投 与	血漿	1	ND	未同定代謝物 MRP1(46.7)、MRP7(14.0)、MRP5(6.8)、MRP6(5.4)、MRP3(4.5)、MRP2(3.5)、MRP4(1.8)
		24	ND	未同定代謝物 MRP4(9.9)、MRP1(6.3)
	尿	24 [#]	ND	G(42.2)、F(23.9)、E(14.6)、H(3.7)
		24 ^{##}	ND	G(42.5)、F(24.4)、E(13.1)、H(4.8)

注）・血漿中未同定代謝物（MRP1~7）及び肝臓中未同定代謝物（MRL1~5）は、それぞれ HPLC 分析で得られた各フラクションについて保持時間の短い順に番号を付した。
 ・尿中代謝物は酵素処理（アリルスルファターゼ/β-グルクロニダーゼ）処理前後の同定された代謝物の分析値を示す。#：処理前 ##：処理後。
 ・ND：検出されず。

（４）排泄

①尿、糞及び呼気中排泄

Wistar ラット（一群雄 1 匹）に [thi-¹⁴C]メタムアンモニウム塩を低用量及び高用量で単回経口投与又は低用量で反復投与後の尿、糞及び呼気を経時的に採取して、尿、糞及び呼気中への放射能の排泄が検討された。

尿、糞及び呼気中排泄率は表 4 に示されている。

単回及び反復投与後の放射能は、主に呼気及び尿中から排泄され、糞中排泄は僅かであった。低用量の単回投与では、投与後 24 時間までに 76.6%TAR が尿、糞及び呼気中に回収され、体内に 6.2%TAR が残存した。排泄パターンに高用量

との相違は認められなかった。反復投与では、尿中への排泄が約 10%TAR 増加した。（参照 3）

表 4 尿、糞及び呼気中排泄率（雄：%TAR）

投与回数		単回投与		反復投与
投与量		25 mg/kg 体重 ^{a)}	100 mg/kg 体重 ^{b)}	25 mg/kg 体重/日 ^{c)}
試料	尿	28.2	26.9	40.4
	糞	0.9	1.5	2.4
	呼気	47.5	51.3	50.3
	小計	76.6	79.7	93.1
	カーカス	6.2	2.2	2.2

a)：投与後 24 時間 b)：投与後 96 時間 c)：投与後 168 時間

②尿及び糞中排泄

Wistar ラット（一群雄 2 匹）に [thi-¹⁴C]メタムアンモニウム塩を低用量若しくは高用量で単回経口投与又は低用量で反復投与後の尿及び糞中への放射能の排泄が検討された。

投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。（参照 3）

表 5 投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率（雄：%TAR）

投与回数		単回投与		反復投与
投与量		25 mg/kg 体重	100 mg/kg 体重	25 mg/kg 体重/日
試料	尿	31.8	25.2	40.1
	糞	2.1	1.9	2.8
	小計	33.9	27.1	42.9
	カーカス	1.7	1.3	2.5

2. 植物体内運命試験

(1) キャベツ

[thi-¹⁴C]メタムアンモニウム塩を軽埴土（茨城）に 180 kg ai/ha の用量で処理し、ポリエチレンフィルムで 7 日間被覆密封した後、土壌を攪拌し 7 日間ガス抜きを行った。ガス抜き終了時に、キャベツ（品種：初秋）の苗（播種 22 日後、4～5 葉期）を移植し、移植 85 日後（成熟期）まで温室で栽培した。薬剤処理 7、14、21、42 及び 99 日後の土壌及び移植 7、28 及び 85 日後（成熟期）のキャベツを採取して、植物体内運命試験が実施された。

キャベツ及び土壌中残留放射能の推移は表 6 に、処理 99 日後（移植 85 日後、成熟期）における残留放射能の抽出結果は表 7 に示されている。

薬剤処理 7 日後の土壌中残留放射能は 2.51%TAR であったことから、ほとんどが揮発したものと考えられた。ガス抜き後（処理 14 日後）の減少は僅かであ

った。メタノール抽出性の残留放射能はガス抜き前（処理 7 日後）の 0.688%TAR から、ガス抜き終了時（処理 14 日後）には 0.263%TAR となり、その後も経時的に減少した。抽出残渣の放射能はほぼ一定であった。結球部及び外葉部の残留放射能は、いったん増加した後減少する傾向が認められた。

成熟期における土壌中残留放射能を溶媒抽出した結果から、放射能の大部分は非抽出性の物質であると考えられた。成熟期植物体の結球及び外葉部には、移植時土壌中放射能のそれぞれ 0.227%及び 1.01%が認められ、放射性物質の大部分は水溶性物質及び非抽出性の物質であると考えられた。

なお、葉部及び根部とも放射能の残留は少なく、抽出法により残留物質の特徴を検討したのみで代謝物の同定には至らなかった。（参照 3）

表 6 キャベツ及び土壌中残留放射能の推移

処理後日数（日）	処理放射能に対する割合（%TAR）				移植時土壌中放射能に対する割合（%）			
	土壌	植物			土壌	植物		
		結球部	外葉部	根部		結球部	外葉部	根部
7	2.51	-	-	-	-	-	-	-
14（移植時）	1.97	-	-	-	-	-	-	-
21（移植 7 日後）	2.76	0.007		0.003	140	0.377		0.133
42（移植 28 日後）	1.90	0.043		0.003	96.7	2.17		0.148
99（移植 85 日後）	2.07	0.009	0.043	0.006	105	0.227	1.01	0.302

-：該当せず

表 7 処理 99 日後（移植 85 日後、成熟期）における残留放射能の抽出結果

画分	処理放射能に対する割合(%TAR)				移植時土壌中放射能に対する割合(%)			
	土壌	植物			土壌	植物		
		結球部	外葉部	根部		結球部	外葉部	根部
全体	2.07	0.009	0.043	0.006	105	0.227	1.01	0.302
メタノール画分	0.077	0.006	0.028	0.001	3.91	0.145	0.659	0.062
酢エチ画分 1	0.069	<0.001	0.004	-	3.49	0.008	0.088	-
水層 1	0.008	0.005	0.024	-	0.424	0.137	0.571	-
酢エチ画分 2	-	0.001	0.001	-	-	0.015	0.013	-
水層 2	-	0.005	0.024	-	-	0.122	0.557	-
残渣	1.99	0.003	0.015	0.005	101	0.082	0.353	0.240

-：該当せず

酢エチ：酢酸エチル

（2）だいこん

[$\text{thi-}^{14}\text{C}$]メタムアンモニウム塩を軽埴土（茨城）に 180 kg ai/ha の用量で処理後、ポリエチレンフィルムで 7 日間被覆密封した。その後、土壌を攪拌して栽培用ポットに充填し、7 日間ガス抜きを行い、ガス抜き終了時にだいこん（品種：

夏みの早生三号)を播種し、薬剤処理 7、14、28、42 及び 99 日後(成熟期)に土壌及び植物体を採取して、植物体内運命試験が実施された。

だいこん及び土壌中残留放射能の推移は表 8 に、処理 99 日後(移植 85 日後、成熟期)における残留放射能の抽出結果は表 9 に示されている。

[thi-¹⁴C]メタムアンモニウム塩処理 7 日後の土壌中残留放射能は 2.52%**TAR** であり、97%以上が減少し、揮発したものと考えられた。ガス抜き後(処理 14 日後)の減少は僅かであった。このうち、メタノール抽出性の残留放射能はガス抜き前の 0.604%**TAR** から、ガス抜き終了時には 0.297%**TAR** となり、その後も経時的に減少した。抽出残渣の放射能はほぼ一定であった。植物体の葉部及び根部の残留放射能は、少量ながら時間の経過に伴って増加傾向が認められた。

成熟期における土壌中残留放射能を溶媒抽出した結果から、放射能の大部分は非抽出性の物質であると考えられた。成熟期植物体の葉部及び根部には、播種時土壌中放射能のそれぞれ 0.789%及び 0.557%が認められ、放射性物質の大部分は水溶性物質及び非抽出性の物質であると考えられた。

なお、葉部及び根部とも放射能の残留は少なく、抽出法により残留物質の特徴を検討したのみで代謝物の同定には至らなかった。(参照 3)

表 8 だいこん及び土壌中残留放射能の推移

処理後日数(日)	処理放射能に対する割合(% TAR)			播種時土壌中放射能に対する割合(%)	
	土壌	植物		植物	
		葉部	根部	葉部	根部
7	2.52	-	-	-	-
14(播種時)	2.13	-	-	-	-
28(播種 14 日後)	-	0.001		0.040	
42(播種 28 日後)	-	0.001	<0.001	0.070	0.002
99(播種 85 日後)	2.04	0.017	0.012	0.789	0.557

-: 該当せず

表 9 処理後 99 日目(播種後 85 日目、成熟期)における残留放射能の抽出結果

画分	処理放射能に対する割合(% TAR)			播種時土壌中放射能に対する割合(%)		
	土壌	植物		土壌	植物	
		葉部	根部		葉部	根部
全体	2.04	0.017	0.012	95.7	0.789	0.557
メタノール画分	0.036	0.012	0.009	1.72	0.576	0.426
酢酸画分 1	0.033	0.002	<0.001	1.56	0.083	0.010
水層 1	0.003	0.010	0.009	0.157	0.493	0.416
酢酸画分 2	-	<0.001	0.002	-	0.022	0.080

	水層 2	-	0.010	0.007	-	0.471	0.337
残渣		2.00	0.005	0.003	94.0	0.213	0.131

-：該当せず

酢エチ：酢酸エチルエステル

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験①

鉍質埴壤土（埼玉、pH 6.4）を最大容水量の 60%になるように水分含量を調整し、[thi-¹⁴C]メタムアンモニウム塩を 150 mg/kg 乾土の濃度で添加した後、好氣的条件下、25℃の暗所でインキュベートして好氣的土壌中運命試験が実施された。

処理後 24 時間に、66.9～68.5%TAR が揮発性成分として排出され、主成分は有機溶媒可溶性分解物（58.9%TAR）であった。また、約 4.1%TAR が CO₂ 又は酸性系分解物として認められた。

処理 24 時間後に土壌中に残存した成分のうち 12.7～17.5%TAR がエタノールで抽出されたが、未変化のメタムアンモニウム塩、分解物 B 及び C は検出されなかった。（参照 3）

(2) 好氣的土壌中運命試験②

軽埴土（茨城、pH 6.3）を最大容水量の約 50%になるように水分含量を調整し、[thi-¹⁴C]メタムアンモニウム塩を 3,330 mg/kg の濃度で添加した後、好氣的条件下、25℃の暗所下で 8 時間インキュベートし、エタノールで捕集した揮発性成分が分析された。

揮発性成分の発生は処理 3～4.5 時間後に最大となり、その後減少した。

処理後 8 時間の総回収率は 65.4%であり、揮発性成分が 38.5%TAR であった。また、処理 8 時間後の土壌のエタノール抽出画分に 25.4%TAR、土壌中残渣に 1.5%TAR 認められた。

エタノールに捕集された揮発性成分は MITC のみであった。（参照 3）

(3) 土壌吸着試験①

4 種類の土壌〔埴壤土（福島）、軽埴土（石川）、シルト質埴壤土（茨城）及び砂質埴壤土（愛知）〕を用いて、メタムアンモニウム塩の土壌吸着試験が実施された。

試験中にメタムアンモニウム塩の 90%TAR 以上が MITC に分解されたため、土壌吸着係数を求めることはできなかった。（参照 3）

(4) 土壌吸着試験②

4 種類の土壌〔埴壤土（福島）、軽埴土（石川）、シルト質埴壤土（茨城）及

び砂質埴壌土（愛知）］を用いて、メタムアンモニウム塩の土壌吸着試験が実施された。

メタムアンモニウム塩及び MITC の含量が MITC として分析され、メタムアンモニウム塩に換算して土壌吸着係数を算出した。土壌吸着パラメータは表 10 に示されている。（参照 3）

表 10 土壌吸着パラメータ

土壌	K_{ads}	$K_{ads_{oc}}$
埴壌土（福島）	1.03	107
軽埴土（石川）	1.94	190
シルト質埴壌土（茨城）	12.0	286
砂質埴壌土（愛知）	2.02	182

K_{ads} : Freundlich の吸着係数

$K_{ads_{oc}}$: 有機炭素含有率により補正した吸着係数

4. 水中運命試験

（１）加水分解試験①

pH 5.0（フタル酸緩衝液）、pH 7.0（リン酸緩衝液）及び pH 9.0（ホウ酸緩衝液）の各緩衝液にメタムアンモニウム塩を 5 mg/L となるように添加し、密栓容器中 25±1℃の暗所でインキュベートして加水分解試験が実施された。メタムアンモニウム塩は CS₂ に変換して分析した。

推定半減期は表 11 に示されている。（参照 3）

表 11 推定半減期

pH	メタムアンモニウム塩
5.0	約 10 時間
7.0	約 2.3 日
9.0	約 4.5 日

（２）加水分解試験②

pH 5.0（フタル酸緩衝液）、pH 7.0（リン酸緩衝液）及び pH 9.0（ホウ酸緩衝液）の各緩衝液にメタムアンモニウム塩を 5 mg/L となるように添加し、密栓容器中 25±1℃の暗所でインキュベートして加水分解試験が実施された。メタムアンモニウム塩及び MITC の含量を MITC として分析した。

推定半減期は表 12 に示されている。（参照 3）

表 12 推定半減期

pH	メタムアンモニウム塩（MITC を含む）
5.0	約 18 日
7.0	約 41 日
9.0	約 24 日

(3) 水中光分解試験①

滅菌蒸留水及び自然水〔河川水（埼玉）、非滅菌〕に、メタムアンモニウム塩を 5 mg/L となるように添加し、密栓容器中 25℃で蛍光ケミカルランプ光（光強度：24.8 W/m²、波長範囲：310～400 nm）を照射して水中光分解試験が実施された。メタムアンモニウム塩は CS₂に変換して分析した。

各試験水中における推定半減期は表 13 に示されている。（参照 3）

表 13 各試験水中における推定半減期

試験区	試験水	メタムアンモニウム塩
光照射区	滅菌蒸留水	約 1 時間
	自然水	約 40 分
暗所対照区	滅菌蒸留水	約 2.6 日
	自然水	約 1.7 日

(4) 水中光分解試験②

滅菌蒸留水及び自然水〔河川水（埼玉）、非滅菌〕に、メタムアンモニウム塩を 5 mg/L となるように添加し、密栓容器中 25℃で蛍光ケミカルランプ光（光強度：24.8 W/m²、波長範囲：310～400 nm）を照射して水中光分解試験が実施された。メタムアンモニウム塩は MITC に変換し、MITC として測定した。

各試験水中における推定半減期は表 14 に示されている。（参照 3）

表 14 各試験水中における推定半減期

試験区	試験水	メタムアンモニウム塩（MITC を含む）
光照射区	滅菌蒸留水	約 4 日
	自然水	約 7.7 日
暗所対照区	滅菌蒸留水	約 32 日
	自然水	約 48 日

(5) 水中光分解試験③

自然水〔河川水（埼玉）〕に、メタムアンモニウム塩を 5 及び 50 mg/L となるように添加し、密栓容器中 21～26℃で最長 120 分間自然光（1999 年 4 月、光強度：2.10～4.92 mW/m²、波長範囲：310～400 nm）を照射し、各種の分析方法によりメタムアンモニウム塩及び分解物を分析して水中光分解試験が実施された。

メタムアンモニウム塩（5 又は 50 mg/L 溶液）の自然光分解物の推移は表 15 及び 16 に、自然水中の自然光下分解試験における推定半減期は表 17 にそれぞれ示されている。（参照 3）

表 15 メタムアンモニウム塩（5 mg/L 溶液）の自然光分解物の推移（%TAR）

経過日数 (分)	CS ₂ 法	Total MITC 法	HPLC 法			
	メタムアンモニウム塩	メタムアンモニウム塩＋ MITC	MITC	B	C*	イワ
0	93.5	106	6.8	<0.6	<0.6	<0.6
5	59.4	103	33.5	<0.6	<0.6	<0.6
10	30.2	65.5	36.5	<0.6	<0.6	4.9
15	12.2	57.4	46.7	<0.6	<0.6	8.2
30	4.2	53.0	48.2	<0.6	<0.6	22.1
60	0.8	51.6	49.5	<0.6	<0.6	12.0
90	0.5	60.9	49.0	<0.6	<0.6	9.2
120	0.4	52.2	46.2	<0.6	<0.6	6.6

*：分解物 C と L は本分析条件で同一の保持時間を有し、別々に測定できないことから、表中の数値は全て C として記載した。

表 16 メタムアンモニウム塩（50 mg/L 溶液）の自然光分解物の推移（%TAR）

経過日数 (分)	CS ₂ 法	Total MITC 法	HPLC 法		
	メタムアンモニウム塩	メタムアンモニウム塩＋ MITC	MITC	B	C*
0	87.3	93.2	6.8	0.11	0.14
5	56.6	67.6	9.8	0.14	0.16
10	44.7	62.8	18.5	0.23	0.14
15	37.4	51.7	27.3	0.27	0.14
30	18.2	51.0	34.1	0.26	0.13
60	11.9	43.8	34.7	0.26	0.12
90	7.9	38.3	32.7	0.30	0.15
120	7.6	34.8	29.5	0.33	0.16

*：分解物 C と L は本分析条件で同一の保持時間を有し、別々に測定できないことから、表中の数値は全て C として記載した。

表 17 自然水中の自然光下分解試験における推定半減期

試験区	メタムアンモニウム塩 濃度	推定半減期
		メタムアンモニウム塩*
光照射区	5 mg/L	4.4 分
	50 mg/L	16.7 分
暗所対照区	5 mg/L	124 分

*：CS₂ 法による定量値

5. 土壌残留試験

(1) 土壌残留試験①

火山灰土・埴壌土（神奈川）、洪積火山灰土・埴壌土（東京）及び火山灰土・

壤土（埼玉）を用いて、CS₂を分析対象化合物としたメタムアンモニウム塩の土壌残留試験（ほ場・容器内）が実施された。

推定半減期は表 18 に示されている。（参照 3）

表 18 推定半減期

試験	処理量	土壌	推定半減期 (日)
			メタムアンモニウム塩 ²⁾
ほ場試験	278 kg ai/ha ¹⁾ 1 回灌注処理	火山灰土・埴壤土	9
		洪積火山灰土・埴壤土	—
容器内試験	50 mg/kg ¹⁾	洪積火山灰土・埴壤土	<1
		火山灰土・壤土	<1

¹⁾：液剤（50%）を用いた。

²⁾：換算係数：1.63（メタムアンモニウム塩の分子量／CS₂の分子量）

—：求められず

（2）土壌残留試験②

沖積土・埴壤土（埼玉）及び火山灰土・埴壤土（埼玉）を用いて、CS₂ 及び MITC を分析対象化合物としたメタムアンモニウム塩及び MITC の土壌残留試験（ほ場・容器内）が実施された。

推定半減期は表 19 に示されている。（参照 3）

表 19 推定半減期

試験	処理量	土壌	推定半減期（日）	
			メタムアンモニウム塩 ²⁾	メタムアンモニウム塩＋ MITC
ほ場試験	167 kg ai/ha ¹⁾ 1 回灌注処理	沖積土・埴壤土	0.7	0.7
	150 kg ai/ha ¹⁾ 1 回灌注処理	火山灰土・埴壤土	0.2	0.4
容器内試験	150 mg/kg ¹⁾	沖積土・埴壤土	0.50	0.54
		火山灰土・埴壤土	0.51	0.54

¹⁾：液剤（50%）を用いた。

²⁾：換算係数：1.63（メタムアンモニウム塩の分子量／CS₂の分子量）又は 1.70（メタムアンモニウム塩の分子量／MITC の分子量）

6. 作物残留試験

国内において、野菜等を用いて、MITC 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 3-1 に示されている。MITC の最大残留値は、散布 48 又は 54 日後に収穫したほうれんそう（茎葉）の 0.014 mg/kg（メタムアンモニウム塩換算で 0.024 mg/kg）であった。（参照 3）

7. 一般薬理試験

メタムアンモニウム塩のラット、マウス、モルモット及びウサギを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 20 に示されている。（参照 3）

表 20 一般薬理試験

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	一般症状	ICR マウス	雌雄 各 5 匹	25、50、100、 200、400、800 (腹腔内)	-	25	25 及び 50 mg/kg 体重投与 群で自発運動抑 制 100、200 及び 400 mg/kg 体重 投与群で痛覚反 応及び触覚反応 亢進、さらに立 毛、体温下降、眼 裂狭小等の自律 神経症状 800 mg/kg 体重 投与群で中枢抑 制症状、挙尾反応 等の中枢興奮性 反応
	脳波	日本 白色種 ウサギ	雄 3 匹	25、50、100、 150 (静脈内)	-	25	150 mg/kg 体重 投与群で死亡 その他の投与群 で、心拍数低下に 伴う低振幅化及 び徐波化(皮質脳 波及び深部脳波)
	体温	日本 白色種 ウサギ	雄 3 匹	30、100 (静脈内)	30	100	100 mg/kg 体重 投与群で投与 2 時間後に有意な 体温下降
呼吸循環器系	呼吸運動 血圧 血流量 心拍数 心電図	日本 白色種 ウサギ	雄 3 匹	0.1、1、10、 100 (静脈内)	10	100	100 mg/kg 体重 投与直後に一時 的な心拍数減少、 血圧及び血流量 の増加並びに呼 吸抑制傾向 心電図異常なし
自律神経系	瞳孔径	日本 白色種 ウサギ	雄 3 匹	30、100 (静脈内)	100	-	影響なし

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
	生体子宮 運動	日本 白色種 ウサギ	雌 3 匹	6.3、12.5、25、 50、100 (静脈内)	12.5	25	25 mg/kg 体重以 上投与群で自然 律動の周期及び 振幅の抑制
	摘出回腸	Hartley モルモッ ト	雄 (匹数 不明)	7×10^{-6} ～ 10^{-3} g/mL (<i>in vitro</i>)	-	3×10^{-5} g/mL	3×10^{-5} g/mL 以 上の単独添加で 収縮作用 この収縮作用は アトロピンの前 処理で抑制
	摘出輸精 管	Wistar ラット	雄 (匹数 不明)	1.5×10^{-5} ～ 10^{-3} g/mL (<i>in vitro</i>)	-	6×10^{-5} g/ml	6×10^{-5} g/mL 以 上の単独添加で 収縮作用 アドレナリンに よる収縮に対し て影響なし
消化器系	小腸輸送 能	SD ラット	雄 5 匹	6.2、25、100 (皮下)	6.2	25	25 mg/kg 体重以 上投与群で炭末 輸送能の有意な 抑制
骨格筋	前脛骨筋 収縮	日本 白色種 ウサギ	雄 3 匹	100 (静脈内)	100	-	投与後 30 分まで 変化なし
血液	凝固性	日本 白色種 ウサギ	雄 3 匹	30、100 (静脈内)	100	-	影響なし
	溶血性	日本 白色種 ウサギ	雄 (匹数 不明)	0、1、10、50、 100、500、 1,000 ppm (<i>in vitro</i>)	1,000 ppm (10^{-3} g/mL)	-	影響なし

注) 溶媒は、投与試験及び溶血性試験では生理的食塩水、摘出回腸試験及び摘出輸精管試験では蒸留水を使用した。

- : 最大無作用量又は最小作用量は設定されず。

8. 急性毒性試験

メタムアンモニウム塩原体のラット及びマウスを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 21 に示されている。(参照 3)

表 21 急性毒性試験概要（原体）

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	412	402	雌雄: 338 mg/kg 体重以上で死亡例
経口	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	706	744	自発運動低下、うずくまり、流涎及び流涙、腹臥位姿勢、下頸部、胸部及び肛門周辺の被毛の汚れ 投与翌日から全ての投与群で体重増加抑制 死亡例で胸水、腹水貯留、胃粘膜充血及び出血 雌雄: 445 mg/kg 体重以上で死亡例
経口	dd マウス 雌雄各 5 匹	385	345	雌雄: 338 mg/kg 体重以上で死亡例
経口	ICR マウス 雌雄各 10 匹	424	402	自発運動低下、流涎、強直性痙攣、うずくまり、腹臥位姿勢、下頸部及び胸部周辺被毛の汚れ 投与翌日から全ての投与群で体重増加抑制 剖検所見において胸水、腹水貯留、胃内ガス充満及び胃内漿液貯留 雌雄: 285 mg/kg 体重以上で死亡例
皮下	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	374	384	自発運動低下、脱力様症状、腹臥位姿勢、流涎及び軽度の間代性痙攣 雌雄: 295 mg/kg 体重以上で死亡例
皮下	ICR マウス 雌雄各 10 匹	371	319	自発運動低下、失調性歩行、脱力様症状、腹臥位姿勢又はうずくまり 雌雄: 273 mg/kg 体重以上で死亡例
腹腔内	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	359	322	自発運動低下、脱力様症状、腹臥位姿勢、流涎及び軽度の間代性痙攣 雌雄: 262 mg/kg 体重以上で死亡例
腹腔内	ICR マウス 雌雄各 10 匹	352	292	自発運動低下、失調性歩行、脱力様症状、腹臥位姿勢、うずくまり及び軽度の間代性痙攣 雄: 298 mg/kg 体重以上で死亡例 雌: 270 mg/kg 体重以上で死亡例
経皮	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	>628	>628	症状及び死亡例なし
吸入 ^{a)}	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		自発運動低下、流涎、うずくまり、眼瞼下垂、呼吸数減少、鼻吻・口吻周囲の汚れ、被毛の汚れ及び腹臥。死亡例で肺暗赤色、気管内泡沫、胃・腸内ガス、腺胃粘膜黒色斑、胸腺暗赤色斑、肝白色斑及び腎・脾の退色。生存例で雄の 1.63 mg/L 以上で肺収縮不全、2.76 mg/L の 1 例で
		1.98	3.20	

				胸腺萎縮、雌の 2.76 mg/L の 1 例で 腺胃粘膜黒色点 雄：1.03 mg/L 以上で死亡例 雌：1.63 mg/L 以上で死亡例
吸入 ^{b)} <参考資料 ²⁾ >	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	58.7	107	眼粘膜刺激による洗顔運動、毛づくろい、自発運動亢進、流涎、排尿、脱糞及び呼吸困難 後半に自発運動抑制及び死亡前に強直性痙攣 死亡動物で肺に高度の充血、出血、肺胞及び気管内に分泌物滞留

注) 溶媒として、経口投与では蒸留水、皮下、腹腔及び経皮投与では生理的食塩水を使用した。
吸入暴露条件：a) エアロゾル 4 時間全身暴露、b) エアロゾル 30 分全身暴露。

MITC のマウスを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 22 に示されている。(参照 3)

表 22 急性毒性試験概要 (代謝物 MITC)

投与経路	動物種	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	199	195	粘液便、肛門周囲の汚れ、活動性低下、眼瞼下垂、呼吸深大、鎮静、間代性痙攣、チアノーゼ、振戦、体温下降、横臥状態及び流涎 生存例では、経時的に回復し投与後 3 日以降特記すべき変化なし 剖検所見では、死亡例で胃(腺胃)暗赤色斑、胃粘膜浮腫及び小腸内容物暗赤色化 生存例で胃(腺胃)暗赤色斑及び胃、脾臓、肝臓、腹壁又は脾臓の癒着 雄：204 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：146 mg/kg 体重以上で死亡例

注) 検体はコーン油に懸濁した。

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

日本白色種ウサギ又は NZW ウサギを用いた皮膚刺激性及び眼粘膜刺激性試験が実施された。その結果、皮膚に腐蝕性が認められ、眼粘膜に軽度の刺激性が認められた。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施された。その結果、皮膚感作性は陽性であった。(参照 3)

²⁾ 暴露中の実際濃度が測定されておらず、また暴露時間が短い (30 分間) ことから参考資料とした。

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた強制経口（原体：0、2.5、5、10 及び 50 mg/kg 体重/日）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 23 に示されている。

本試験において、5 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で胸腺絶対及び比重量³減少等が、10 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で前胃角化亢進及び粘膜上皮肥厚等が認められたので、無毒性量は雄で 2.5 mg/kg 体重/日、雌で 5 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 3）

表 23 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
50 mg/kg 体重/日	・流涎 ・体重増加抑制（投与 14 日以降） ・尿比重減少、尿量増加及びクロール総排泄量増加 ・PLT 増加 ・T.Chol、PL、Alb 及び A/G 比増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・腺胃粘膜上皮過形成[§] ・小葉中心性肝細胞肥大[§]	・流涎 ・飲水量増加 ・T.Chol 増加 ・TP 減少 ・肝比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大[§]
10 mg/kg 体重/日以上	・ナトリウム総排泄量増加 ・前胃角化亢進及び粘膜上皮肥厚[§]	・体重増加抑制（投与 7 日以降） ・胸腺絶対及び比重量減少 ・前胃角化亢進及び粘膜上皮肥厚[§]
5 mg/kg 体重/日以上	・飲水量増加 ・胸腺絶対及び比重量減少	5 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
2.5 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

[§]：統計検定は実施されていない。

(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）を用いた強制経口（原体：0、10、50 及び 100 mg/kg 体重/日）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。

本試験において、50 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で前胃角化亢進が認められたので、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 3）

³ 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

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
100 mg/kg 体重/ 日	・流涎（投与 28 日以降） ・Alb 及び A/G 比増加	・流涎（投与 3 日以降） ・A/G 比増加 ・副腎絶対及び比重量減少
50 mg/kg 体重/ 日以上	・前胃角化亢進[§]	・前胃角化亢進[§]
10 mg/kg 体重/ 日	毒性所見なし	毒性所見なし

[§]：統計検定は実施されていない。

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、0.5、3、15 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。

各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。

本試験において、3 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で嘔吐、流涎等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 0.5 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 3）

表 25 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	・死亡又は切迫と殺（投与 3 週までに全例）〔肝細胞空胞変性^{##}、胃粘膜上皮増生^{##}、PLT 増加〕	・死亡又は切迫と殺（投与 3 週までに全例）〔肝細胞空胞変性^{##}、胃粘膜上皮増生^{##}〕
15 mg/kg 体重/日以上	・死亡又は切迫と殺（投与 21 週までに全例）〔肝細胞空胞変性^{##}、肝単細胞壊死^{##}、肝単核細胞浸潤^{##}、胃粘膜上皮増生^{##}、WBC 増加〕 ・振戦、後弓反張、横臥、起立困難、苦悶及び脱水（死亡又は切迫と殺前） ・体重増加抑制^{##}及び摂餌量減少	・死亡又は切迫と殺（投与 21 週までに 3/4 例）〔肝単細胞壊死^{##}、肝単核細胞浸潤^{##}、胃粘膜上皮増生^{##}〕 ・振戦、後弓反張、横臥、起立困難、苦悶及び脱水（死亡又は切迫と殺前） ・体重増加抑制^{##}及び摂餌量減少 ・RBC、Ht 及び Hb 減少 ・APTT 増加 ・ALT、ALP、LDH 及び T.Bil 増加^{# a)} ・肝単核細胞浸潤（1 例）^{##}
3 mg/kg 体重/日以上	・嘔吐[§]（投与 1 時間以降、散発的に認められた）及び流涎（投与 13 日以降） ・AST、ALT 及び ALP 増加^{# b)} ・肝単核細胞浸潤（2 例）^{##}	・嘔吐[§]（投与 3 日以降）及び流涎（投与 30 日以降） ・AST 増加^{# a)}
0.5 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投与の影響と考えられた。

##：統計学的処理を実施していない。

a)：100 mg/kg 体重/日投与群では全例死亡又は切迫と殺のため測定できず。

b)：15 mg/kg 体重/日以上投与群では全例死亡又は切迫と殺のため測定できず。

§：15 mg/kg 体重/日以上投与群では雌雄とも全例で投与 1 時間以降に認められた。

(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

Fischer ラット [一群雌雄各 90 匹（投与 26、52 及び 78 週に各群雌雄各 10 匹を中間と殺）] を用いた強制経口（原体：0、0.5、2.2 及び 10.0 mg/kg 体重/日、1 日 1 回/週 6 日間）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 26 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、10.0 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で体重増加抑制、腺胃粘膜上皮過形成等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2.2 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 3）

（腺胃部粘膜上皮過形成の発生機序に関する検討は、その他の試験 [14. (1)] を参照）

表 26-1 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

投与群	雄	雌
10.0 mg/kg 体重/日	・ 体重増加抑制（投与 72 週以降） ・ 肝、脾、腎及び精巣（左）絶対及び比重量増加 ・ 腺胃粘膜上皮過形成	・ 体重増加抑制及び摂餌量減少（投与 4 週以降） ・ 副腎（左）絶対及び比重量増加 ・ 腺胃粘膜上皮過形成
2.2 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

表 26-2 1 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10.0 mg/kg 体重/日	・ 肝、脾及び腎絶対及び比重量増加 ・ 腺胃粘膜上皮過形成	・ 体重増加抑制及び摂餌量減少（投与 4 週以降） ・ 副腎（左）絶対及び比重量増加 ・ 腺胃粘膜上皮過形成
2.2 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 18 か月間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）

B6C3F1 マウス [一群雌雄各 70 匹（投与 6 か月及び 12 か月に各群雌雄各 10 匹を中間と殺）] を用いた強制経口（原体：0、0.5、5.0 及び 25 mg/kg 体重/日、1 日 1 回/週 6 日間）投与による 18 か月間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

腫瘍性病変として、25 mg/kg 体重/日投与群の雄で脾臓血管内皮腫(発生率 4%) 及び肝臓血管腫(発生率 4%)、雌で悪性リンパ腫〔リンパ節(発生率 6%) 及び肝臓(発生率 4%)〕に Cochran-Armitage の傾向検定で有意差がみられたが、Fisher の直接確率法では有意差は認められなかったことに加え、雌でみられた悪性リンパ腫については、一般的に報告されている本系統(B6C3F1)の雌マウスでの発生率 21.4%⁴~24.4%⁵よりも低かったことから、これらの腫瘍性病変については自然発生性の変化であると考えられた。

さらに、前胃粘膜の限局性増生又は乳頭状過形成が認められた 25 mg/kg 体重/日投与群の一部の動物の前胃について、EPOS (Enhanced Polymer One-step Staining) 免疫染色を行ったが前胃粘膜での細胞増殖活性の亢進は確認できなかった。

本試験において、25 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で、前胃扁平上皮乳頭状過形成等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 5.0 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 3)

表 27 18 か月間慢性毒性/発がん性試験(マウス)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
25 mg/kg 体重/日	・腎絶対及び比重量減少 ・脾絶対及び比重量増加 ・前胃扁平上皮乳頭状過形成	・TG 減少 ・前胃扁平上皮限局性増生及び乳頭状過形成
5.0 mg/kg 体重/日以下	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)

Wistar ラット(一群雌雄各 27 匹)を用いた強制経口(原体: 0、0.5、3.0 及び 15 mg/kg 体重/日、溶媒: 蒸留水)投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

本試験において、親動物では P 及び F₁ 世代とも 3.0 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で肝絶対及び比重量増加が、15 mg/kg 体重/日投与群の雌で体重増加抑制等が認められ、児動物では 15 mg/kg 体重/日投与群の F₂ 雄で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は親動物の雄で 0.5 mg/kg 体重/日、雌で 3.0 mg/kg 体重/日、児動物では雄で 3.0 mg/kg 体重/日、雌で本試験の最高用量 15 mg/kg 体重/日であると考えられた。また、15 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で生存児数減少、

⁴ 主要組織病理アトラス、西塚泰章ら編、文光堂、東京(1985)

⁵ R.E.Tarone et al.: Variability in the rates of some common naturally occurring tumors in Fischer344 rats and (C57B1/6N x C3H/HeN) F1 (B6C3F1) mice. JCN 66: 1175-1181 (1981)

死産児数増加等が認められたので、繁殖能に対する無毒性量は雌雄とも 3.0 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 3）

表 28 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	15 mg/kg 体重/日		・体重増加抑制（投与 10 週）及び摂餌量減少（哺育 4～7 日）	・体重増加抑制（投与 10 週）及び摂餌量減少（投与開始週）	・体重増加抑制（投与 10 週）及び摂餌量減少（投与開始週） ・肝絶対及び比重量増加
	3.0 mg/kg 体重/日以上	・肝絶対及び比重量増加	3.0 mg/kg 体重/日以下	・肝絶対及び比重量増加	3.0 mg/kg 体重/日以下
	0.5 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	15 mg/kg 体重/日	・生存児数減少# ・死産児数増加# ・新生児生存率減少（生後 0 日）	・生存児数減少# ・死産児数増加# ・新生児生存率減少（生後 0 日）	・生存児数減少# ・死産児数増加# ・新生児生存率減少#（生後 0 日） ・体重増加抑制	・生存児数減少# ・死産児数増加# ・新生児生存率減少#（生後 0 日）
	3.0 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

#：統計学的有意差はないが投与の影響と考えられた。

（2）発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 26 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、5、15 及び 50 mg/kg 体重/日、溶媒：蒸留水）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 29 に示されている。

本試験において、15 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制、摂餌量減少等が認められ、50 mg/kg 体重/日投与群の胎児で低体重等が認められたので、無毒性量は母動物で 5 mg/kg 体重/日、胎児で 15 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 3）

表 29 発生毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児動物
50 mg/kg 体重/日		・低体重 ・骨化遅延（頸椎椎体） ・骨格変異（第 7 腰椎）
15 mg/kg 体重/日以上	・体重増加抑制（妊娠 6～16 日）及び摂餌量減少（妊娠 7～14 日、16 日） ・胸腺絶対重量減少	15 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし

5 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	
--------------	--------	--

(3) 発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 17 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口（原体：0、1、5 及び 25 mg/kg 体重/日、溶媒：蒸留水）投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、25 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制傾向及び摂餌量減少（妊娠 7～19 日）が認められ、胎児では投与の影響が認められなかった。無毒性量は母動物で 5 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 25 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 3）

1 3. 遺伝毒性試験

メタムアンモニウム塩（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線維芽細胞を用いた染色体異常試験、ラットを用いた UDS 試験並びにマウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 30 に示されている。チャイニーズハムスター肺線維芽細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験の代謝活性化法で陽性であったが、マウスを用いた *in vivo* 小核試験等その他の試験ではいずれも陰性であったことから、メタムアンモニウム塩に生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 3）

表 30 遺伝毒性試験概要（メタムアンモニウム塩）

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> (M45、H17 株)	0.0546～10.92 mg/mL	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 及び TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	0.546～546 µg/7° レート (+S9) 0.546～273 µg/7° レート (-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター 肺線維芽細胞	①直接法 1～4 µg/mL(24 時間処理) 0.75～3 µg/mL(48 時間 処理) ②代謝活性化法 50～200 µg/mL(+/-S9)	陽性 ¹⁾
<i>in vivo/in vitro</i>	UDS 試験	Fischer ラット肝細胞(一群 雄 3 匹)	0.52.6 及び 263 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス骨髓細胞(一群雄 6 匹)	0、62.5、125 及び 250 mg/kg 体重 (単回腹腔内投与)	陰性

+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

¹⁾：直接法では陰性、代謝活性化法では陽性

1 4. その他の試験

(1) 腺胃部粘膜上皮過形成の発生機序に関する検討

2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）〔11. (2)〕でみられた腺胃部粘膜上皮過形成の機序を明らかにする目的で、同試験における中間と殺時（投与 26、52 及び 78 週後）並びに投与終了時における対照群及び 10.0 mg/kg 体重投与群の雌雄各 5 匹から作成した腺胃部のパラフィン標本を用いて被覆上皮細胞（粘液細胞）、壁細胞、主細胞及び内分泌細胞の一定面積当たりの細胞数をカウントした。

その結果、粘液細胞及び主細胞は各投与期間の雌雄で有意に増加し、内分泌細胞は 26 週の雌及び投与終了時の雄で有意に増加した。壁細胞には有意な増加は認められなかった。（参照 3）

II-2. 安全性に係る試験の概要【メタムナトリウム塩】

各種運命試験 [II-2.1~4] は、メタムナトリウム塩のチオカルボニル炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[thi- ^{14}C]メタムナトリウム塩」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）からメタムナトリウム塩に換算した値（mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$ ）を示した。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) ラット①

① 吸収

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に [thi- ^{14}C]メタムナトリウム塩を 10 mg/kg 体重（以下 [1.] において「低用量」という。）又は 100 mg/kg 体重（以下 [1.] において「高用量」という。）で単回経口投与し、血漿中濃度推移について検討された。（参照 4）

a. 血中濃度推移

血漿中薬物動態学的パラメータは表 31 に示されている。

血漿中放射能濃度は、投与量及び性別にかかわらず速やかに吸収され、投与 1 時間後に $C_{\max}$ に達した後、投与 240 時間後には低用量投与群で 0.022~0.049 $\mu\text{g/mL}$ 、高用量投与群で 0.15~0.26 $\mu\text{g/mL}$ にまで減少した。低用量投与群及び高用量投与群ともに、雄に比べて雌で高い血漿中濃度が認められた。（参照 4）

表 31 血漿中薬物動態学的パラメータ

投与量 (mg/kg 体重)	10		100	
性別	雄	雌	雄	雌
$T_{\max}$ (hr)	1	1	1	1
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	1.57	1.84	11.0	11.2
$T_{1/2}$ (hr)	60.8	74.1	61.7	64.2
AUC (hr $\cdot\mu\text{g/mL}$)	36.4	52.2	277	447

b. 吸収率

尿、糞及び呼気中排泄試験 [1. (1)④] から得られた尿中及び呼気中放射能の合計から、メタムナトリウム塩の経口投与後 72 時間における吸収率は少なくとも 88.8%であると算出された。（参照 4）

② 分布

排泄試験 [1. (1)④] に用いた動物を投与 168 時間後にと殺して、臓器及び組織中放射能濃度が測定された。

主要臓器及び組織中における残留放射能濃度は表 32 に示されている。

投与 168 時間後の体内残留放射エネルギーは低用量投与群で 1.75～2.01%TAR、高用量投与群で 1.17～1.32%であった。主要臓器及び組織中放射エネルギー濃度は低用量及び高用量投与群ともに甲状腺、肝臓、腎臓及び肺で比較的高い濃度を示した。（参照 4）

表 32 主要臓器及び組織中における残留放射エネルギー濃度（ $\mu\text{g/g}$ ）

投与量	性別	投与 168 時間後
10 mg/kg 体重	雄	甲状腺(1.28)、肝臓(0.765)、腎臓(0.734)、肺(0.323)、全血(0.219)、副腎(0.210)、心臓(0.168)、カーカス(0.146)、骨髄(0.090)、筋肉(0.082)、脾臓(0.077)
	雌	甲状腺(3.09)、腎臓(1.29)、肺(0.924)、卵巣(0.340)、全血(0.263)、心臓(0.247)、肝臓(0.245)、副腎(0.225)、カーカス(0.172)、骨髄(0.156)
100 mg/kg 体重	雄	甲状腺(6.24)、肝臓(3.58)、腎臓(3.49)、全血(2.04)、副腎(1.58)、肺(1.50)、カーカス(1.05)、心臓(0.95)、脾臓(0.62)、脾臓(0.53)
	雌	甲状腺(7.55)、腎臓(6.59)、肺(3.46)、全血(3.01)、卵巣(2.12)、副腎(1.78)、カーカス(1.53)、心臓(1.23)、肝臓(1.20)、脾臓(0.93)

③ 代謝

排泄試験 [1. (4)①] で得られた投与後 24 時間の尿及び SD ラット（一群雌雄各 2 匹）に[thi- ^{14}C]メタムナトリウム塩を高用量で単回経口投与し 30 分後に摘出した肝臓及び腎臓を用いて、代謝物の同定・定量試験が実施された。

尿、肝臓及び腎臓中の代謝物は表 33 に示されている。

尿中代謝物パターンは投与量及び性別にかかわらず同様であった。主要代謝物は G であり、低用量及び高用量投与群とも雄に比べ雌の方が高かった。代謝物の組成は酵素加水分解処理によっても変化しなかったことから、グルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体は含まれていないと考えられた。

肝臓及び腎臓中では、投与 30 分後に未変化のメタムナトリウム塩が認められないことから、メタムナトリウム塩投与後の代謝・分解が極めて急速であると考えられた。代謝物として、E 及び G が同定され、腎臓中では雌雄とも E の残留放射エネルギーが高かった（43.1～45.0%TRR）。

メタムナトリウム塩の推定代謝経路は、COS/CS₂ が生成し CO₂ として呼気中に排泄される経路及び MITC を経てグルタチオンの抱合反応からシステイン抱合体及び N-アセチルシステイン抱合体へ代謝され尿中に排泄される経路が考えられた。（参照 4）

表 33 尿、肝臓及び腎臓中の代謝物（尿：%TAR、肝臓及び腎臓：%TRR）

投与量	性別	試料 ^{a)}	代謝物						
			E	G	M1 ^{b)}	M3 ^{b)}	M4 ^{b)}	M6 ^{b)}	その他
10 mg/kg 体重	雄	尿	5.2	16.0	6.3	4.2	7.7	ND	7.2
	雌	尿	5.0	25.1	5.2	3.0	8.9	ND	6.2
100 mg/kg 体重	雄	尿	2.9	18.8	2.5	1.2	5.7	ND	2.6
		肝臓	7.7	11.9	31.4	ND	ND	2.0	12.7
		腎臓	45.0	7.7	13.1	ND	ND	ND	16.2
	雌	尿	2.7	24.1	2.3	1.1	5.5	ND	2.7
		肝臓	14.7	10.8	23.2	ND	ND	12.1	15.3
		腎臓	43.1	4.8	6.4	ND	ND	ND	12.7

注) 尿中代謝物は酵素（アリルスルファターゼ/β-グルクロニダーゼ）加水分解後の分析値を示す。

ND：検出されず。

a)：尿：投与後 24 時間、肝臓及び腎臓：投与 30 分後。

b)：未同定代謝物

④ 排泄

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に[thi-¹⁴C]メタムナトリウム塩を低用量又は高用量で単回経口投与し、尿、糞及び呼気中排泄試験が実施された。

排泄物は投与後 168 時間まで、また、呼気は投与後 72 時間まで採取された。

投与量及び性別にかかわらず、投与後 24 時間で大部分が尿及び呼気中に排泄された。

投与後 168 時間の尿、糞及び呼気中排泄率は表 34 に示されている。

低用量投与群では主に尿中（52.0～58.1%TAR）、高用量投与群では主に呼気中（47.2～53.1%TAR）に排泄された。糞中への排泄はいずれの投与群でも少なかった。

呼気中において、低用量投与群では主に CO₂ 及び COS/CS₂ として排泄されたが、高用量投与群では主に MITC 及び COS/CS₂ として排泄された。（参照 4）

表 34 投与後 168 時間の尿糞及び呼気中排泄率（%TAR）

投与回数		単回投与			
投与量		10 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重	
性別		雄	雌	雄	雌
試料	尿（0～168 hr）	52.0	58.1	37.3	42.4
	（うち 0～72 hr）	50.6	56.9	36.7	41.7
	糞	4.48	2.88	1.87	1.57
	呼気トラップ 1 ^{a)}	0.45	1.26	24.5	24.0
	呼気トラップ 2 ^{b)}	19.6	18.1	7.20	5.53
	呼気トラップ 3 ^{c)}	18.4	13.8	21.3	17.6
	臓器・組織	2.01	1.75	1.17	1.32
	ケージ洗浄液	0.10	0.05	0.06	0.04
合計		97.0	96.0	93.5	92.6

注) 尿、糞、臓器・組織及びケージ洗浄液は投与後 168 時間、呼気は投与後 72 時間の排泄率。
a) : MITC 捕集用 b) : CO₂ 捕集用 c) : COS/CS₂ 捕集用

(2) ラット②

① 吸収

a. 吸収率

尿、糞及び呼気中排泄試験 [1. (2)③] より得られた尿、呼気、臓器・組織及びケージ洗浄液中放射能の合算値から、メタムナトリウム塩の経口投与後 72 時間の吸収率は少なくとも 75.9%TAR であると算出された。(参照 4)

② 分布

SD ラット (一群雌雄各 2~3 匹) に[thi-¹⁴C]メタムナトリウム塩を低用量又は高用量で単回経口投与し、投与 1、6 及び 24 時間後にと殺して、また、排泄試験 [1. (2)③] に用いた動物を投与 72 時間後にと殺して、臓器及び組織中放射能濃度が測定された。

臓器及び組織における残留放射能濃度は表 35 に示されている。

臓器及び組織中の放射能濃度に、投与量及び性別による顕著な差は認められなかった。肝臓、皮膚、骨格筋、白脂肪及び胃で比較的高い濃度が認められた。大部分の組織の残留放射能濃度は 1 時間後で最も高く、24 時間までに急速に低下した後、72 時間までは緩慢な低下を示した。甲状腺における放射能濃度はいずれの投与量においても雄で投与 6 時間後、雌で投与 24 時間後に最高となった。(参照 4)

表 35 臓器及び組織中における残留放射能濃度 (µg/g)

投与群	性別	T _{max} 付近 (投与 1 時間後)	投与 24 時間後	投与 72 時間後
10 mg/kg 体重	雄	胃(24.8)、膀胱(18.9)、 肝臓(16.8)、甲状腺 (10.2)、腎臓(7.24)、 血球(6.71)、全血 (4.14)、白脂肪(3.12)、 胸腺(2.66)、肺(2.64)	肝臓(8.79)、甲状腺 (8.55)、腎臓(3.06)、胃 (2.64)、膀胱(1.79)、肺 (1.42)、血球(1.39)、副 腎(0.98)、全血(0.95)、 心臓(0.83)	肝臓(4.42)、甲状腺(2.69)、 腎臓(1.34)、肺(0.67)、血 球(0.60)、胸腺(0.55)、膀 胱(0.42)、副腎(0.40)、胃 (0.39)、全血(0.37)、心臓 (0.37)
	雌	胃(25.6)、膀胱(9.41)、 甲状腺(9.27)、腎臓 (8.58)、肝臓(7.72)、血 球(6.74)、胸腺(5.37)、 全血(4.62)、脳下垂体 (4.26)、肺(3.77)	甲状腺(18.5)、腎臓 (4.53)、肝臓(3.59)、胃 (2.78)、肺(2.35)、胸腺 (1.83)、血球(1.61)、膀 胱(1.39)、卵巣(1.16)、 副腎(1.15)	甲状腺(8.00)、腎臓(2.24)、 胸腺(1.56)、肝臓(1.42)、 肺(1.04)、血球(0.76)、全 血(0.54)、胃(0.54)、心臓 (0.53)、副腎(0.47)
100 mg/kg 体重	雄	胃(294)、肝臓(92.2)、 膀胱(91.3)、血球 (67.6)、腎臓(48.9)、 全血(39.5)、甲状腺	甲状腺(34.7)、肝臓 (33.4)、腎臓(11.7)、胃 (9.81)、血球(8.95)、全 血(6.26)、肺(6.04)、胸	肝臓(26.3)、眼球 (16.4)、甲状腺(11.1)、 腎臓(9.23)、血球(7.11)、 胸腺(6.70)、肺(5.11)、

		(29.7)、脾臓(27.8)、 肺(23.4)、脾臓(19.0)	腺(5.51)、副腎(4.43)、 膀胱(4.31)	全血(4.03)、副腎(3.40)、 胃(3.19)
	雌	胃(382)、膀胱(100)、 血球(68.3)、腎臓 (63.7)、肝臓(60.5)、 全血(47.9)、脾臓 (42.9)、副腎(32.3)、 肺(31.2)、白脂肪(30.3)	甲状腺(52.9)、腎臓 (18.3)、肝臓(15.9)、血 球(11.6)、胸腺(10.6)、 胃(9.80)、肺(8.45)、全 血(7.95)、心臓(5.49)、 副腎(5.36)	腎臓(16.2)、甲状腺 (14.1)、胸腺(14.0)、肝臓 (10.0)、血球(8.76)、肺 (8.62)、全血(5.54)、皮 膚(4.37)、心臓(3.63)、 副腎(3.42)

③ 排泄

SD ラット（一群雌雄各 3 匹）に[thi-¹⁴C]メタムナトリウム塩を低用量又は高用量で単回経口投与して、尿、糞及び呼気中排泄試験が実施された。

投与後 72 時間の尿、糞及び呼気中排泄率は表 36 に示されている。

投与量及び性別にかかわらず、投与放射能は主に尿及び呼気中に排泄された。

呼気中において、低用量投与群では主に MITC 及び COS/CS₂ として排泄されたが、高用量投与群では主に COS/CS₂ として排泄された。（参照 4）

表 36 投与後 72 時間の尿、糞及び呼気中排泄率（%TAR）

投与回数		単回投与			
投与量		10 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重	
性別		雄	雌	雄	雌
試料	尿	49.2	36.3	35.7	42.9
	糞	12.2	17.5	10.5	3.65
	呼気トラップ 1 ^{a)}	11.4	11.2	6.37	5.50
	呼気トラップ 2 ^{b)}	2.75	3.53	4.93	5.29
	呼気トラップ 3 ^{c)}	13.9	22.3	30.8	23.3
	臓器・組織	3.52	2.35	2.98	3.67
	ケージ洗浄液	0.20	0.20	0.25	0.330
合計		93.1	93.4	91.6	84.6

a) : MITC 捕集用 b) : CO₂ 捕集用 c) : COS/CS₂ 捕集用

2. 植物体内運命試験

(1) だいこん

[thi-¹⁴C]メタムナトリウム塩 40 kg ai/ha（通常施用量の 1/10）⁶を土壌〔ドイツ、砂質/壤土/泥炭（1:2:1 w/w/w）〕に混和処理した 31 日後にだいこん（品種不明）を播種し、播種 49 日後に根及び葉を採取して、植物体内運命試験が実施された。

⁶ 温室内作業者の放射能被曝防止及びドイツ法律上の規制のため通常施用量の 1/10 とした。予備検討において、処理量 1/10 における処理 7 日後播種時の土壌残留濃度は、通常施用量と同程度であった（以下同じ。）。

根及び葉における放射能分布は表 37 に示されている。

土壌から根への移行率は 0.0077%TAR であった。

根及び葉をアセトニトリル/水及び酢酸エチルで抽出した結果、メタムナトリウム塩及び MITC は検出されず、同定された代謝物はなかった。抽出残渣画分は、塩酸加熱処理により抽出残渣画分の約 50%以上、水酸化ナトリウム処理により大部分が遊離したが、メタムナトリウム塩及び MITC は検出されず、同定された代謝物はなかった。（参照 4）

表 37 根及び葉における放射能分布（%TRR）

試料		根	葉
総残留放射エネルギー		100 (0.22)	100 (0.59)
抽出放射能 ¹⁾	酢酸エチル相	1.7	3.7
	水相	57.4	57.4
抽出残渣中放射能		35.3	35.5

() : 残留放射能濃度 (mg/kg)

¹⁾ : アセトニトリル/水、酢酸エチルで抽出した。

(2) トマト

[thi-¹⁴C]メタムナトリウム塩 40 kg ai/ha（通常施用量の 1/10）を土壌 [ドイツ、砂質/壤土/泥炭（1:2:1 w/w/w）] に混和処理した 15 日後にトマト（品種不明）苗を移植し、移植 77 日後に未成熟果実、成熟果実及び茎葉部を採取して、植物体内運命試験が実施された。

成熟果実及び茎葉における放射能分布は表 38 に示されている。

土壌から成熟果実への移行率は 0.13%TAR であった。

果実及び茎葉をアセトニトリル/水及び酢酸エチルで抽出した結果、果実で 54.0%TRR、茎葉で 44.1%TRR が抽出された。メタムナトリウム塩及び MITC は検出されず、同定された代謝物はなかった。抽出残渣画分は塩酸加熱処理により抽出残渣画分の約 50%以上、水酸化ナトリウム処理により大部分が遊離したが、メタムナトリウム塩は検出されず、同定された代謝物はなかった。（参照 4）

表 38 成熟果実及び茎葉部における放射能分布（%TRR）

試料		成熟果実	茎葉
総残留放射エネルギー		100 (0.24)	100 (1.93)
抽出放射能 ¹⁾	酢酸エチル相	1.1	0.8
	水相	52.9	43.3
抽出残渣中放射能		33.6	51.5

() : 残留放射能濃度 (mg/kg)

¹⁾ : アセトニトリル/水、酢酸エチルで抽出した。

(3) はくさい

[thi-¹⁴C]メタムナトリウム塩 40 kg ai/ha (通常施用量の 1/10) を土壌 [ドイツ、砂質/壤土/泥炭 (1:2:1 w/w/w)] に混和処理した 44 日後にはくさい (品種不明) 苗を移植し、移植後 60 日後に葉を採取して、植物体内運命試験が実施された。

葉における放射能分布は表 39 に示されている。

土壌から葉への移行率は 0.057%**TAR** であった。

葉をアセトニトリル/水及び酢酸エチルで抽出した結果、60.2%**TRR** が抽出された。メタムナトリウム塩及び **MITC** は検出されず、同定された代謝物はなかった。抽出残渣画分は酸処理及びアルカリ処理により僅かに抽出されたが、メタムナトリウム塩及び **MITC** は検出されず、同定された代謝物はなかった。(参照 4)

表 39 葉における放射能分布 (%**TRR**)

試料		葉
総残留放射能		100 (0.11)
抽出放射能 ¹⁾	酢酸エチル相	3.7
	水相	56.5
抽出残渣中放射能		36.0

() : 残留放射能濃度 (mg/kg)

¹⁾ : アセトニトリル/水、酢酸エチルで抽出した。

植物体内に取り込まれたメタムナトリウム塩は、極性の高い多数の化合物に代謝された。(参照 4)

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

砂土 (米国、pH 6.9) をほ場容水量の 75%になるように水分含量を調整し、28℃の暗所下で 1 週間プレインキュベートした後、[thi-¹⁴C]メタムナトリウム塩を 126 mg/kg 乾土の濃度で添加し、好氣的条件下、28℃の暗所で 127 日間インキュベートして好氣的土壌中運命試験が実施された。また、同条件の土壌試料に、密閉容器中で非標識メタムナトリウム塩 126 mg/kg を添加して、分解速度が測定された。

好氣的土壌における放射能分布及び分解物は表 40 に示されている。

主要分解物は **MITC** であり、127 日後に 79.5%**TAR** 認められた。そのほか水抽出画分に分解物 D が認められた。

メタムナトリウム塩の推定半減期は 23 分であった。(参照 4、5)

表 40 好氣的土壤における放射能分布及び分解物 (%TAR)

処理後日数 (日)	0	1	3	7	14	21	60	127
水抽出画分	72.9	3.43	2.41	2.84	2.24	1.66	0.86	0.31
MITC		0.2	<0.1	<0.1	<0.1	ND	ND	
分解物 C*		<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	
分解物 D		0.3	0.4	0.4	0.3	0.2	0.1	
水抽出残渣	6.80	5.30	6.13	4.54	2.49	2.31	1.86	1.58
CO ₂ ¹⁾	<0.01	0.86	0.44	3.84	4.78	6.61	8.66	8.66
MITC ²⁾	<0.01	83.0	81.4	80.6	76.8	78.6	78.8	79.5
合計	79.7	92.7	90.5	91.9	86.3	89.2	90.2	90.0

ND：検出されず。

*：推定代謝物

／：分析せず

1)：1N 水酸化カリウムに捕捉された量。

2)：活性炭に捕集された放射能を HPLC で同定した。

(2) 好氣的/嫌氣的湛水土壤中運命試験

砂土（米国、pH 7.9）に水を 2.6 g/100 g 乾土で添加し、好氣的条件下、28℃で 1 週間プレーンキュベートし、薬剤処理の 1 日前には場容水量の 75%になるように土壤水分を調整した後、[thi-¹⁴C]メタムナトリウム塩を 131 mg/kg 乾土で添加し、23 分後（好氣的条件下の半減期に相当）に湛水状態で窒素置換し、嫌氣的条件下、28℃の暗所で 60 日間インキュベートして好氣的/嫌氣的湛水土壤中運命試験が実施された。

好氣的/嫌氣的土壤における放射能分布及び分解物は表 41 に示されている。

主要分解物は MITC であり、60 日後に 66.1%TAR が認められた。そのほか水抽出画分に分解物 D が認められた。

1 日後の土壤中残留量は好氣的条件下より多く認められ、湛水状態で生成した MITC は一旦土壤中に残存し、その後水溶性画分を経て CO₂ へ分解されたと考えられた。

1 日後及び 60 日後の水抽出残渣（土壤結合残留物）を有機溶媒（アセトン、メタノール及び塩化メチレン）、塩酸メタノール及び水酸化ナトリウムメタノールにより抽出したが、分解物は同定されなかった。

メタムナトリウム塩の推定半減期は 23 分であった。（参照 4、5）

表 41 好氣的/嫌氣的土壤における放射能分布及び分解物 (%TAR)

処理後日数 (日)		1	29	60
水層	水溶液画分	20.6	1.16	0.69
	MITC	4.1	<0.1	<0.1
	分解物 C*	0.1	<0.1	ND
	分解物 D	0.3	<0.1	0.4
土壌	水抽出残渣	13.0	7.05	5.91

CO ₂ ¹⁾	0.28	12.2	16.6
MITC ²⁾	55.9	70.1	66.1
合計	89.8	90.5	89.3

ND：検出されず。

*：推定代謝物

1)：1N 水酸化カリウムに捕捉された量。

2)：活性炭に捕集された放射能を HPLC で同定した。

(3) 好氣的土壤中の DT₅₀ (分解物 C)

分解物 C の好氣的土壤中の DT₅₀ は表 42 に示されている。(参照 9)

表 42 分解物 C の好氣的土壤中の DT₅₀

土壌	pH (水溶液中)	温度 (℃)	水分含量 (最大容水量%)	DT ₅₀ (日)
シルト質壤土	5.74	20	50	0.15
壤土	7.27			0.35
砂壤土	6.40			0.30
埴土	7.20			0.17

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験①

pH 5.0、pH 7.0 及び pH 9.0 (いずれも 0.05 M Clark-Lubs 緩衝液) に非標識メタムナトリウム塩を 100～120 mg/L となるように添加し、25 又は 40℃、暗所下でインキュベートして加水分解試験が実施された。

緩衝液中の推定半減期は表 43 に示されている。(参照 4、5)

表 43 緩衝液中の推定半減期 (hr)

pH	5.0	7.0	9.0
25℃	23.8	180	45.6
40℃	7.8	27.4	19.4

(2) 加水分解試験②

フタル酸緩衝液 (pH 5.0) に、[thi-¹⁴C]メタムナトリウム塩を 50～250 mg/L となるように添加し、40℃、暗所下で 18～40 時間インキュベートして加水分解試験が実施された。

有機溶媒画分では MITC が 44 mol%認められ、水溶性画分では分解物 I (カチオン体) 及び分解物 C がそれぞれ 23 及び 5 mol%認められた。ほかに CS₂ が 51 mol%、イオウが 8 mol%認められた。(参照 4、5)

(3) 水中光分解試験①

水溶液 (pH 7.0) に、[thi-¹⁴C]メタムナトリウム塩を 50～250 mg/L となるよ

うに添加し、25℃で6～16時間キセノン光（光強度：1.84 mW/m²、波長不明）を照射して水中光分解試験が実施された。

有機溶媒画分ではMITCが26 mol%認められたほか、分解物K及びJがそれぞれ18及び1 mol%認められた。水溶性画分では分解物K及びI（カチオン体）がそれぞれ35及び13 mol%認められた。ほかにCS₂及びCOSがいずれも1 mol%、イオウが57 mol%認められた。（参照4、5）

（4）水中光分解試験②

滅菌自然水〔河川水（茨城）、pH 7.3〕及び滅菌蒸留水（pH 6.2～6.7）に非標識のメタムナトリウム塩を40 mg/Lとなるように添加した後、20±1℃で240分間キセノン光（光強度：40.2 W/m²、波長範囲：290 nm以下をカット）を照射し、メタムナトリウム塩及びMITCを分析する水中光分解試験が実施された。

各試験水中における分解物は表44に、推定半減期は表45に示されている。

光照射区において、メタムナトリウム塩の減少に伴いMITCが生成し、MITCの最高濃度は滅菌蒸留水では120分後に15.6 mg/L、河川水では240分後に17.0 mg/Lであった。暗所対照区では、メタムナトリウム塩は安定であり、MITCの生成量は僅かであった。

メタムナトリウム塩の推定半減期は、東京春季（北緯35度）太陽光換算で69.3分（滅菌蒸留水）及び66.7分（河川水）であった。（参照4）

表44 各試験水中における分解物（mg/L）

試験水		滅菌蒸留水		河川水	
試験区	照射時間 (分)	メタムナトリウム塩	MITC ¹⁾	メタムナトリウム塩	MITC ¹⁾
光照射区	0	40	0.4	40	0.5
	15	33	3.2	26	5.7
	30	14	9.5	8	11.7
	45	4	15.2	4	14.0
	60	<4	15.2	<4	14.7
	120	<4	15.6	<4	15.4
	240	<4	14.5	<4	17.0
暗所対照区	0	40	—	40	—
	15	40	0.5	40	0.7
	30	40	0.5	40	1.1
	45	40	0.5	40	1.2
	60	40	0.7	40	1.4
	120	40	0.7	38	2.3
	240	38	1.4	31	5.3

¹⁾：メタムナトリウム塩に換算。

—：参照した資料に記載なし。

表 45 各試験水中における推定半減期（分）

試験区	試験水	メタムナトリウム塩
光照射区	蒸留水	13.4
	河川水	12.9
暗所対照区	蒸留水	>240
	河川水	>240

5. 土壌残留試験

火山灰土・軽埴土（茨城）及び沖積土・砂壤土（滋賀）を用いて、メタムナトリウム塩及び MITC を分析対象化合物とした土壌残留試験（ほ場及び容器内）が実施された。

推定半減期は表 46 に示されている。（参照 4）

表 46 土壌残留試験成績

試験	処理量	土壌	推定半減期（日）	
			メタムナトリウム塩	メタムナトリウム塩+MITC
ほ場試験	120 kg ai/ha ¹⁾ 1 回処理	火山灰土・軽埴土	25	7
		沖積土・砂壤土	30	8
容器内試験	100 mg/kg	火山灰土・軽埴土	<1	1
		沖積土・砂壤土	<1	1

¹⁾：液剤（30%）を用いた。

6. 作物残留試験

国内において、野菜等を用い、メタムナトリウム塩及び MITC を分析対象化合物として、個別（平成 8 年まで）又は含量を一括（MITC として測定、平成 9 年以降）で分析する作物残留試験が実施された。結果は別紙 3-2 に示されている。メタムナトリウム塩及び MITC を個別に分析した最大残留値は、それぞれ散布 70 日後に収穫したピーマンの 0.008 mg/kg 及び散布 51 日後に収穫したほうれんそうの 0.045 mg/kg であった。また、メタムナトリウム塩及び MITC の含量の一括分析による最大残留値は、散布 55 日後に収穫したみずなの 0.07 mg/kg であった。（参照 4）

7. 一般薬理試験

メタムナトリウム塩のラット、マウス、モルモット及びウサギを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 47 に示されている。（参照 4）

表 47 一般薬理試験

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	雄 3 匹	0、30、100、 300、1,000 (経口) ^{a)}	30	100	100 mg/kg 体重以上投与群で毛づくろい低下及び自発運動の軽度低下 300 mg/kg 体重以上投与群で軽度な瞳孔拡大、流涙及び体温低下 1,000 mg/kg 体重投与群で立毛及び体温低下、1 例死亡
		ICR マウス	雄 3 匹	0、30、 100、300 (静脈内) ^{b)}	30	100	100 mg/kg 体重以上投与群で毛づくろい低下、自発運動及び体温の軽度低下、軽度の流涙 300 mg/kg 体重投与群で四肢筋緊張度及び躯体緊張度の軽度低下、軽度の瞳孔拡大、握力低下
	睡眠延長作用	ICR マウス	雄 8 匹	0、30、 100、300 (経口) ^{a)}	100	300	300 mg/kg 体重投与群で睡眠時間延長
	体温	SD ラット	雄 8 匹	0、30、 100、300 (経口) ^{a)}	30	100	100 mg/kg 体重以上投与群で体温低下 (投与 2 時間後)
	電撃痙攣	ICR マウス	雄 8 匹	0、30、 100、300 (経口) ^{a)}	30	100	100 mg/kg 体重投与群の 1/8 例で強直性屈曲及、強直性伸展、間代性痙攣、昏睡 痙攣誘発作用なし

	抗ペンチレン トラゾール作 用	ICR マウス	雄 8 匹	0、30、 100、300 (経口) ^{a)}	—	300	全例で間代性 痙攣、強直性伸 展及び死亡 抗痙攣作用な し
	協調運動	ICR マウス	雄 8 匹	0、30、 100、300 (経口) ^{a)}	300	—	投与による影響 なし
呼吸 循環 器系	呼吸、血圧、 心拍数、 心電図	日本白 色種 ウサギ	雄 4 匹	0、10、 30、100 (静脈内) ^{b)}	30	100	100 mg/kg 体 重投与群で、血 圧、呼吸流量、 呼吸数上昇、心 拍数低下
自律 神経 系	摘出回腸	Hartley モルモッ ト	雄 4 匹	10^{-6} 、 10^{-5} 、 10^{-4} g/mL (<i>in vitro</i>) ^{c)}	10^{-4} g/mL	—	アセチルコリ ン、ヒスタミ ン、塩化バリウ ムによる収縮 に対し影響な し
	摘出輸精 管	SD ラット	雄 4 匹	10^{-6} 、 10^{-5} 、 10^{-4} g/mL (<i>in vitro</i>) ^{c)}	10^{-5} g/mL	10^{-4} g/mL	ノルエピネフ リン収縮及び 電気刺激収縮 を抑制
消化 器系	炭末輸送能	ICR マウス	雄 8 匹	0、30、 100、300 (経口) ^{a)}	300	—	投与による影響 なし
骨 格 筋	横隔膜 神経筋	SD ラット	雄 4 匹	10^{-6} 、 10^{-5} 、 10^{-4} g/mL (<i>in vitro</i>) ^{c)}	10^{-4} g/mL	—	投与による影響 なし
血 液	溶血作用	SD ラット	雄 6 匹	0、30、 100、300 (経口) ^{a)}	300	—	投与による影響 なし
	血液凝固	SD ラット	雄 6 匹	0、30、 100、300 (経口) ^{a)}	100	300	300 mg/kg 体重 投与群投与群で PT の僅かな延長
	ChE 活性 阻害	SD ラット	雄 6 匹	0、30、 100、300 (経口) ^{a)}	300	—	投与による影響 なし

投与に使用した溶媒：^{a)} 蒸留水、^{b)} 生理食塩水、^{c)} Krebs-Henleit 液。

—：最大無作用量又は最小作用量は設定されず。

8. 急性毒性試験

メタムナトリウム塩原体のラット、マウス、ネコ及びウサギを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 48 に示されている。（参照 4、5）

表 48 急性毒性試験概要（原体）

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重) ¹⁾		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌雄各 10 匹	481	617	全投与群で鎮静、眼瞼下垂及び流涎 死亡例で痙攣、チアノーゼ、検体の胃内 停滞、前胃粘膜の剥離及び肥厚、前胃粘 膜下組織の水腫 生存例で、前胃粘膜の角化亢進、上皮細胞 の増生及び軽度の粘膜下組織の肥厚 雄： 440 mg/kg 体重以上で死亡例 雌： 552 mg/kg 体重以上で死亡例
経口	ラット (系統、匹数 不明)	450 ²⁾		運動活動低下、振戦、筋肉細動及び協調 運動障害
経口	ラット (系統、匹 数不明)	1,430 ²⁾	1,290 ²⁾	抑うつ、流涎、眼瞼下垂、流涙
経口	ラット (系統、匹 数不明)	1,700 ²⁾	1,800 ²⁾	抑うつ、流涎、流涙、耳発赤、四肢発赤、 非自発的痙攣、肺及び腸管出血、腹部臓 器の癒着
経口	ICR マウス 雌雄各 10 匹	246	276	鎮静、瞼下垂、流涎 死亡例で、検体の胃内停滞、前胃部粘膜 の剥離及び肥厚、前胃部病変 生存例で、前胃病変（上皮細胞増生・角 化亢進、軽度の粘膜下組織の肥厚） 雄： 220 mg/kg 体重以上で死亡例 雌： 276 mg/kg 体重以上で死亡例
経口	マウス (系統、匹 数不明)	46.5 ²⁾		運動活動低下、振戦、筋肉細動及び強調 運動障害
経口	ネコ (系統、匹 数不明)	100 ²⁾		流涎
経皮	SD ラット 雌雄各 10 匹	5,700	911	鎮静、流涎、眼瞼下垂 死亡例で、チアノーゼ、痙攣 生存例で、塗布部位皮膚に痂皮形成、痂 痕性変化 雄： 5,700 mg/kg 体重以上で死亡例 雌： 871 mg/kg 体重以上で死亡例
経皮	ウサギ (系統、匹 数不明)	1,300 ²⁾		抑うつ、下痢、壊死、浮腫、感染症、胃 非腺部粘膜びらん、幽門括約筋肥厚、腹 囲膨満、肝臓及び腎淡色
経皮	ウサギ (系統、匹 数不明)	1,012 ²⁾		抑うつ、運動失調、重度紅斑、浮腫、投 与部位暗色化
吸入	SD ラット	LC ₅₀ (mg/m ³)		自発運動量減少、異常呼吸、四肢及び鼻

	雌雄各 10 匹	1,190	1,270	部の発赤、前肢の腫脹及び痂皮、縮瞳、流涙 死亡例で、肺赤色又は赤色斑 雄: 840 mg/m ³ 以上で死亡例 雌: 1,280 mg/m ³ 以上で死亡例
吸入	ラット (系統不明、 雌雄各 10 匹)	>4,700 ²⁾		雌雄: 抑うつ、顔面発赤 雄: 死亡 (1 例)、呼吸困難、肺の小巣 雌: 体重減少

1): 有効成分換算値。

2): 有効成分換算値であるか不明。

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

メタムナトリウム塩の 30%製剤の日本白色ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験並びに Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Buehler 法及び Maximization 法) が実施された。

その結果、ウサギの眼粘膜に対してごく軽度の刺激性が認められ、皮膚に対して軽度の刺激性及び感作性が認められた。(参照 4、5)

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 12 匹) を用いた強制経口 (原体: 0、2、20、60 及び 200 mg/kg 体重/日、有効成分換算値: 0、0.84、8.4、25.2 及び 84 mg/kg 体重/日) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 49 に示されている。

本試験において、20 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で前胃粘膜角化亢進等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2 mg/kg 体重/日 (有効成分換算値: 0.84 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 4)

表 49 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
200 mg/kg 体重/日	・ Ht、Hb、RBC 減少 ・ PLT 増加 ・ T.Chol 及びクロール増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 脾髄外造血亢進 ・ 副腎絶対及び比重量増加	・ 摂餌量減少 (投与 5～6 週) ・ Ht、Hb 減少 ・ ALP 増加 ・ 尿 pH の弱アルカリ化 ・ 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 ・ 骨髓造血亢進 ・ 膀胱粘膜上皮過形成
60 mg/kg 体重/日以上	・ 体重増加抑制 (投与 4 週以降) 及び摂餌量減少 (投与 8 週以降)	・ 体重増加抑制 (投与 10 週以降) ・ 飲水量増加

	・ MCV 増加 ・ び慢性肝細胞肥大 ・ 前胃粘膜上皮過形成 ・ 膀胱粘膜上皮過形成	・ MCV、MCH 増加 ・ TP 減少 ・ 前胃粘膜上皮過形成 ・ RBC 減少
20 mg/kg 体重/日以上	・ 飲水量増加 ・ 前胃粘膜角化亢進	・ Alb 減少 ・ 尿量増加 ・ 前胃粘膜角化亢進
2 mg/kg 体重/日	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 12 匹) を用いた強制経口 (原体 : 0、3、30、100 及び 300 mg/kg 体重/日、有効成分換算値 : 0、1.26、12.6、42.0 及び 126 mg/kg 体重/日) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 50 に示されている。

本試験において、30 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で膀胱粘膜上皮過形成等が認められたので、無毒性量は雄で 3 mg/kg 体重/日 (有効成分換算値 : 1.26 mg/kg 体重/日)、雌で 30 mg/kg 体重/日 (有効成分換算値 : 12.6 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 4)

表 50 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
300 mg/kg 体重/日		・ 尿 pH の弱アルカリ化 ・ 副腎絶対及び比重量減少
100 mg/kg 体重/日以上	・ 前胃粘膜角化亢進及び上皮過形成	・ 前胃粘膜角化亢進及び上皮過形成 ・ 膀胱粘膜上皮過形成
30 mg/kg 体重/日以上	・ 膀胱粘膜上皮過形成	30 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
3 mg/kg 体重/日	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) を用いた強制経口 [原体 (有効成分換算値) : 0、0.25、0.75 及び 2 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。

本試験において、いずれの投与群の雌雄でも検体投与の影響は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 2 mg/kg 体重/日 (有効成分換算値) であると考えられた。(参照 4)

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) を用いた強制経口 [原体 (有効成分換算値) :

0、0.25、0.75 及び 2.00 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。

2.00 mg/kg 体重/日投与群の雄に ALP の増加が認められ、雌ではいずれの投与群においても毒性所見は認められなかった。

本試験における無毒性量は雄で 0.75 mg/kg 体重/日、雌で本試験の最高用量 2.00 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 4）

（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、衛星群：一群雌雄各 30 匹、投与 13 及び 26 週後に雌雄各 5 匹、投与 52 及び 78 週後に雌雄各 10 匹をと殺）を用いた強制経口〔原体（有効成分換算値）：0、0.8、2.4 及び 7.2 mg/kg 体重/日〕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。

7.2 mg/kg 体重/日投与群の雄で精巣間細胞腫の発生頻度の有意な増加（55/78 例、70.5%）が認められたが、背景データ（716/960 例、74.6%）よりも低い値であり、検体投与に関連した影響ではないと考えられた。

本試験において、2.4 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で飲水量の増加及び膀胱び慢性粘膜上皮過形成の発生増加が、7.2 mg/kg 体重/日投与群の雌で飲水量増加が認められたので、無毒性量は雄で 0.8 mg/kg 体重/日、雌で 2.4 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 4）

（3）18 か月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（主群：一群雌雄各 52 匹、衛星群：一群雌雄各 12 匹）を用いた強制経口〔原体（有効成分換算値）：0、0.8、3.2 及び 12.8 mg/kg 体重/日〕投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 51 に示されている。

12.8 mg/kg 体重/日投与群の雄で腎糸球体及び小腸のアミロイド沈着の増加、また、3.2 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で腎糸球体、小腸、甲状腺及び卵巣へのアミロイド沈着並びに全身性アミロイド症の増加、12.8 mg/kg 体重/日投与群の雌で心臓へのアミロイド沈着の増加が認められた。

12.8 mg/kg 体重/日投与群の雄で肝細胞腺腫の総発生頻度の有意な増加（14/61 例、23%）が認められたが、発生率は背景データ（27～46%）よりも低い値であり、検体投与の影響ではないと考えられた。

本試験において、12.8 mg/kg 体重/日投与群の雄及び 3.2 mg/kg 体重/日以上投与群の雌でアミロイド沈着の発生頻度の増加等が認められたので、無毒性量は雄で 3.2 mg/kg 体重/日、雌で 0.8 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 4）

表 51 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
12.8 mg/kg 体重/日	・ 腎糸球体アミロイド症及び小腸アミロイド沈着	・ 心臓アミロイド沈着
3.2 mg/kg 体重/日以上	3.2 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	・ 腎糸球体アミロイド症 ・ 小腸、甲状腺及び卵巣アミロイド沈着 ・ 全身性アミロイド症
0.8 mg/kg 体重/日		毒性所見なし

12. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 25 匹）を用いた強制経口（原体：0、3、15 及び 75 mg/kg 体重/日、有効成分換算値：0、1.30、6.50 及び 32.5 mg/kg 体重/日）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 52 に示されている。

本試験において、親動物では 75 mg/kg 体重/日投与群の P 雄及び F₁ 雌雄並びに 15 mg/kg 体重/日以上投与群の P 雌で体重増加抑制が、児動物では 75 mg/kg 体重/日投与群の F₂ 雌雄で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は親動物の雄で 15 mg/kg 体重/日（有効成分換算値：6.50 mg/kg 体重/日）、雌で 3 mg/kg 体重/日（有効成分換算値：1.30 mg/kg 体重/日）、児動物の雌雄で 15 mg/kg 体重/日（有効成分換算値：6.50 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 4）

表 52 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	75 mg/kg 体重/日	・ 体重増加抑制（投与 8 週以降）		・ 体重増加抑制	・ 体重増加抑制
	15 mg/kg 体重/日以上	15 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	・ 体重増加抑制#（妊娠 0～20 日）	15 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	15 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
	3 mg/kg 体重/日		毒性所見なし		
児動物	75 mg/kg 体重/日	75 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	75 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	・ 体重増加抑制	・ 体重増加抑制
	15 mg/kg 体重/日以下			毒性所見なし	毒性所見なし

#：75 mg/kg 体重/日投与群では検体投与 5 週以降に認められた。

(2) 発生毒性試験（ラット）①

Wistar ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、10、40 及び 120 mg/kg 体重/日、有効成分換算値：0、4.22、16.9 及び 50.6 mg/kg 体重/日、溶媒：蒸留水）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 53 に示されている。

本試験において、40 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制及び摂餌量減少が、同投与群の胎児で骨化遅延等が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 10 mg/kg 体重/日（有効成分換算値：4.22 mg/kg 体重/日）であると考えられた。母動物に毒性が認められる用量で、胎児に髄膜瘤が認められた。（参照 4、5）

表 53 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
120 mg/kg 体重/日		・ 髄膜瘤
40 mg/kg 体重/日以上	・ 体重増加抑制（妊娠 6～13 日） 及び摂餌量減少（投与期間中） §§ ・ 胎盤重量減少	・ 低体重 § ・ 骨化遅延
10 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

§：40 mg/kg 体重/日では統計学的有意差はないが検体投与の影響と判断した。

§§：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

(3) 発生毒性試験（ラット）②

Wistar ラット（一群雌 24 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、5、20 及び 60 mg/kg 体重/日、有効成分換算値：0、2.16、8.63 及び 25.9 mg/kg 体重/日、溶媒：脱イオン水）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 54 に示されている。

本試験において、20 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制、摂餌量減少等が、20 mg/kg 体重/日以上投与群の胎児で低体重等が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 5 mg/kg 体重/日（有効成分換算値：2.16 mg/kg 体重/日）であると考えられた。母動物に毒性が認められる用量で、胎児に髄膜瘤、小上顎、口唇裂等が認められた。（参照 4、9）

表 54 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
60 mg/kg 体重/日	・ 立毛	・ 髄膜瘤、小上顎、口唇裂 ・ 内水頭症 ・ 骨格異常（頸椎弓未骨化、頸椎体未骨化、胸骨分節未骨化の増加） ・ 骨格変異（頸椎体未骨化、胸骨分節不完全骨化、踵骨未骨化の増加） ・ 骨化遅延（前後肢指骨）

20 mg/kg 体重/日以上	・ 流涎、尿失禁 ・ 体重増加抑制（妊娠 7 日以降）及び摂餌量減少（妊娠 6 日以降）	・ 低体重 ・ 骨格変異（歯状突起未骨化及び頸椎腹側結節未骨化の増加）
5 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

（４）発生毒性試験（ウサギ）①

ヒマラヤウサギ（一群雌 15 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口（原体：0、10、30 及び 100 mg/kg 体重/日、有効成分換算値：0、4.22、12.7 及び 42.2 mg/kg 体重/日、溶媒：蒸留水）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 55 に示されている。

本試験において、100 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制、摂餌量減少等が、同投与群の胎児で吸収胚数増加等が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 30 mg/kg 体重/日（有効成分換算値：12.7 mg/kg 体重/日）であると考えられた。母動物に毒性が認められる用量で、胎児に髄膜瘤及び二分脊椎が認められた。（参照 4、5）

表 55 発生毒性試験（ウサギ）①で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
100 mg/kg 体重/日	・ 体重増加抑制（妊娠 6 日以降）及び摂餌量減少（妊娠 7 日以降）[§] ・ 胎盤重量増加	・ 吸収胚数増加[§] ・ 着床後胚損失率増加 ・ 生存胎児数減少[§] ・ 髄膜瘤及び二分脊椎
30 mg/kg 体重/日以下	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判断した。

（５）発生毒性試験（ウサギ）②

NZW ウサギ（一群雌 20 匹）の妊娠 7～19 日に強制経口（原体：0、5、20 及び 60 mg/kg 体重/日、有効成分換算値：0、2.16、8.63 及び 25.9 mg/kg 体重/日、溶媒：脱イオン水）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 56 に示されている。

本試験において、20 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制が、同投与群の胎児で骨格変異が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 5 mg/kg 体重/日（有効成分換算値：2.16 mg/kg 体重/日）であると考えられた。母動物に毒性が認められる用量で胎児に髄膜瘤が認められた。（参照 4）

表 56 発生毒性試験（ウサギ）②で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
60 mg/kg 体重/日	・ 排糞減少 ・ ケージ受皿の赤/橙色汚れ ・ 摂餌量減少（妊娠 7 日以降）	・ 全胚吸収（9 例） ・ 早期子宮内死亡増加 ・ 着床後損失率増加 ・ 生存胎児数減少[§] ・ 雄胎児率減少 ・ 低体重 ・ 髄膜瘤 ・ 骨格異常（第 7 胸骨分節）
20 mg/kg 体重/日以上	・ 体重増加抑制（妊娠 8 日以降）	・ 骨格変異（仙椎前椎骨数 27）
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判断した。

1 3. 遺伝毒性試験

メタムナトリウム塩（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卵巣由来 CHO 細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ヒトリンパ球細胞を用いた染色体異常試験、ラット初代培養肝細胞を用いた UDS 試験並びにチャイニーズハムスター骨髓細胞を用いた染色体異常試験が実施された。

結果は表 57 に示されている。

CHO 細胞を用いた遺伝子突然変異試験において陽性であったが、細胞毒性が生じる濃度でのみ変異が認められており、UDS 試験及び細菌を用いた試験では陰性であった。また、ヒトリンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験で陽性であったが、チャイニーズハムスター骨髓細胞を用いた *in vivo* 染色体異常試験において陰性であった。これらのことから、メタムナトリウム塩に生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 4、5）

表 57 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> [H17(rec+)、M45(rec-)株]	5～160 µg/テ [°] イスク ¹⁾ (-S9) 10～320 µg/テ [°] イスク ¹⁾ (+S9)	陰性
	DNA 修復試験 <i>B. subtilis</i> [H17(rec+)、M45(rec-)株]	0.0422～63.2 µg/7 [°] レート ¹⁾ (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験 <i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2uvr 株)	37.5～1,200 µg/7 [°] レート ¹⁾ (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験 <i>S. typhimurium</i> (TA92、TA98、TA100、 TA1535、TA1537、TA1538 株)	0～1,000 µg/7 [°] レート ²⁾ (-S9) 0～2,500 µg/7 [°] レート ²⁾ (+S9)	陰性

	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞(CHO) (<i>Hgp^rt</i> 遺伝子座)	0.0196～4.22 µg/mL ¹⁾ (+/-S9)	陰性 ³⁾
	染色体異常試験	ヒトリンパ球細胞	0.422～8.44 µg/mL ¹⁾ (-S9) 4.22 ～ 16.88 µg/mL ¹⁾ (+S9)	陽性
	UDS 試験	ラット 初代培養肝細胞	0.211～106 µg/mL ¹⁾	陰性
<i>in vivo</i>	染色体異常試験	チャイニーズハムスター (骨髓細胞) (一群雌雄各 5 匹)	63.3、127、250 mg/kg 体重 ¹⁾ (単回強制経口投与)	陰性

+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

¹⁾：有効成分換算値

²⁾：有効成分換算値であるか不明

³⁾：試験が3回行われており、そのうち2試験は技術的に成立していない。試験が成立している1試験においては陰性の結果であった。

14. その他の試験

(1) 肝薬物代謝酵素活性の検討 (マウス)

マウスを用いた 18 か月間発がん性試験 [11. (3)] の最高用量投与群 (12.8 mg/kg 体重/日) の雄で背景データの範囲内であるが有意な肝細胞腺腫の発生頻度の増加が認められたことから、肝薬物代謝酵素誘導との関連性を調べるため、ICR マウス (一群雄各 12 匹、陽性対照群：一群雄各 5 匹) にメタムナトリウム塩を 7 日間又は 14 日間強制経口 [原体：(有効成分換算値) 0、1.28、12.8 及び 128 mg/kg 体重/日] 投与して、肝薬物代謝酵素活性が検討された。

いずれの投与群においても、ミクロソームタンパク量、P450 量、エトキシクマリン *O*-脱アルキル化活性及びペントキシリゾルフィン *O*-脱アルキル化活性の増加は認められなかった。(参照 4)

II-3. 安全性に係る試験の概要【メタムカリウム塩】

1. 動物体内運命試験

(1) 人工胃液中における分解比較試験

0.1 M 塩酸溶液にメタムカリウム塩を 1,000 mg/L 若しくは 2,000 mg/L となるように又はメタムナトリウム塩を 900 mg/L 若しくは 1,800 mg/L となるように添加し、37℃で最大 120 分インキュベートして、MITC への分解について検討された。

メタムカリウム塩及びメタムナトリウム塩は同様の減衰傾向を示し、半減期はメタムカリウム塩で 7.24 分（1,000 mg/L 群）及び 7.67 分（2,000 mg/L 群）、メタムナトリウム塩で 6.63 分（900 mg/L 群）及び 6.95 分（1,800 mg/L 群）であった。

MITC の生成率はメタムカリウム塩で 1.2～1.9%、メタムナトリウム塩で 0.6～1.2%であった。（参照 7）

2. 土壌中運命試験

(1) 土壌中における分解比較試験

デシケーター中の厚層多腐植質黒ボク土（熊本県）（以下「土壌 A」という。）又は細粒褐色低地土（埼玉県）（以下「土壌 B」という。）150 mL に、メタムカリウム塩又はメタムナトリウム塩を 8.00 g 散布し、MITC への分解について検討された。

MITC 生成量はいずれも散布 8 時間後に最大となり、メタムカリウム塩及びメタムナトリウム塩で同等（土壌 A: 12.8 mmol 及び 12.7 mmol、土壌 B: 10.6 mmol 及び 10.4 mmol）であった。また、試験終了後の残存量もメタムカリウム塩及びメタムナトリウム塩で同等（土壌 A: 0.60 mmol 及び 0.62 mmol、土壌 B: 3.30 mmol 及び 3.58 mmol）であった。（参照 8）

3. 急性毒性試験

メタムカリウム塩（原体、検体純度 53.5%）のラット及びウサギを用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 58 に示されている。（参照 6）

表 58 急性毒性試験概要（原体）

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット (雌雄各 10 匹)	630～ 1,250	630～ 1,250	2,500 mg/kg 体重以上：胃内壁変色 630 mg/kg 体重以上で死亡例
経皮	NZW ウサギ (雌雄各 12 匹)	1,000～ 2,000	1,000～ 2,000	肺及び肝臓斑状化、心臓暗色化 1,000 mg/kg 体重以上で死亡例

4. 眼・皮膚に対する刺激性試験

メタムカリウム塩の原体（検体純度 53.5%）の NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。

眼刺激性試験において、軽度から中等度の刺激性が認められたが、72 時間後に消失した。皮膚刺激性試験において、腐食性が認められた。（参照 6）

5. 遺伝毒性試験

メタムカリウム塩（原体）の細菌を用いた復帰突然変異試験及びチャイニーズハムスター卵巣由来（CHO）細胞を用いた遺伝子突然変異試験が実施された。

結果は表 59 に示されている。（参照 6）

表 59 遺伝毒性試験概要（メタムカリウム塩）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> （菌株不明）	処理濃度不明(+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター 卵巣由来細胞（CHO） (<i>Hgprt</i> 遺伝子座)	不明	疑陽性

+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

検体純度：54%

6. 国際機関における評価の概要

（1）EU（EFSA）

Tier II 同等性評価に基づき、評価に用いられたメタムカリウム塩は、メタムナトリウム塩と毒性が同等と考えられるとされており、メタムカリウム塩の評価結果については、メタムナトリウム塩の結果に基づき記載されている。（参照 9）

Ⅲ-1. 食品健康影響評価【メタムアンモニウム塩】

参照に挙げた資料を用いて、農薬「メタムアンモニウム塩」の食品健康影響評価を実施した。

^{14}C で標識したメタムアンモニウム塩のラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与後の血液中濃度は投与 1～2 時間後に C_{max} に達した後 2～3 相性で漸減した。吸収率は少なくとも 80.4% であると考えられた。残留放射能は、膀胱、甲状腺、肝臓及び腎臓で比較的高かった。投与放射能は主に呼気及び尿中に排泄された。血漿、肝臓及び尿中に未変化のメタムアンモニウム塩は認められず、尿中代謝物として E、F、G 及び H が検出された。

^{14}C で標識したメタムアンモニウム塩の植物体内運命試験の結果、メタムアンモニウム塩処理土壌で栽培した植物体の葉部及び根部における残留放射能はいずれも微量であり、その大部分は水溶性物質及び非抽出性の物質であると考えられた。

MITC を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、MITC の最大残留値は、ほうれんそう（茎葉）の 0.014 mg/kg（メタムアンモニウム塩換算で 0.024 mg/kg）であった。

各種毒性試験結果から、メタムアンモニウム塩投与による影響は、主に体重（増加抑制）及び胃（前胃角化亢進、腺胃粘膜上皮過形成等）に認められた。発がん性、催奇形性及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた 2 世代繁殖試験において、生存児数減少、死産児数増加等が認められた。

各試験における無毒性量等は表 60 に、単回投与等により惹起されると考えられる毒性影響等は表 61 にそれぞれ示されている。

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、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験及びラットを用いた 2 世代繁殖試験の 0.5 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 0.005 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

また、メタムアンモニウム塩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、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 3 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 0.03 mg/kg 体重を急性参照用量（ARfD）と設定した。

なお、暴露評価対象物質については総合評価において設定した。

ADI	0.005 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）①	慢性毒性試験
（動物種）	イヌ
（期間）	1 年間
（投与方法）	カプセル経口
（無毒性量）	0.5 mg/kg 体重/日

(ADI 設定根拠資料) ②	繁殖毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 世代
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	0.5 mg/kg 体重/日

(安全係数)	100
--------	-----

ARfD	0.03 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1 年間
(投与方法)	カプセル経口
(無毒性量)	3 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

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

表 60 メタムアンモニウム塩の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 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、2.5、5、10、 50	雄：2.5 雌：5 雄：胸腺絶対及び比重量減少等 雌：前胃角化亢進及び 粘膜上皮肥厚等	雄：2.5 雌：5 雄：胸腺絶対及び比重量減少等 雌：体重増加抑制等
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、0.5、2.2、 10.0	雌雄：2.2 雌雄：体重増加抑制、 腺胃粘膜上皮過形成 等 (発がん性は認められない)	雌雄：2.2 雌雄：体重増加抑制等 (発がん性は認められない)
	2 世代 繁殖試験	0、0.5、3.0、 15	親動物 雄：0.5 雌：3.0 児動物 雄：3.0 雌：15 親動物 雄：肝絶対及び比重量増加 雌：体重増加抑制等 児動物 雄：体重増加抑制 (繁殖能) 児動物 雌雄：3.0 雌雄：生存児数減少、 死産児数増加等	親動物 雄：0.5 雌：3.0 児動物 雌雄：3.0 親動物 雄：肝絶対及び比重量増加等 雌：体重増加抑制等 児動物 雌雄：生存児数減少、 死産児数増加等 (繁殖能に対する影響は認められない)

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 専門調査会	参考 (農薬抄録)
	発生毒性 試験	0、5、15、50	母動物：5 胎 児：15 母動物：体重増加抑制、 摂餌量減少等 胎児：低体重等 (催奇形性は認められ ない)	母動物：5 胎 児：15 母動物：体重増加抑制 等 胎児：骨化遅延 (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、10、50、100	雌雄：10 雌雄：前胃角化亢進	雌雄：10 雌雄：前胃角化亢進
	18 か月間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、0.5、5.0、 25	雌雄：5.0 雌雄：前胃扁平上皮乳 頭状過形成等 (発がん性は認められ ない)	雌雄：5.0 雌雄：前胃扁平上皮乳 頭状過形成等 (発がん性は認められ ない)
ウサギ	発生毒性 試験	0、1、5、25	母動物：5 胎 児：25 母動物：体重増加抑制 傾向及び摂餌量減少 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められ ない)	母動物：5 胎 児：25 母動物：体重増加抑制 等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められ ない)
イヌ	1 年間 慢性毒性 試験	0、0.5、3、15、 100	雌雄：0.5 雌雄：嘔吐、流涎等	雌雄：0.5 雄：AST 及び ALT 増 加、肝単核細胞浸潤等 雌：嘔吐、流涎等
ADI			NOAEL：0.5 SF：100 ADI：0.005	NOAEL：0.5 SF：100 ADI：0.005
ADI 設定根拠資料			イヌ 1 年間慢性毒性試験 ラット 2 世代繁殖試験	イヌ 1 年間慢性毒性試験

注) NOAEL：無毒性量、SF：安全係数、ADI：一日許容摂取量

¹⁾：無毒性量には最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

表 61 メタムアンモニウム塩の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 ¹⁾ (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	急性毒性 試験	0、356、445、556、 695、869、1,086	雌雄：356 未満 雌雄：自発運動低下、うずくまり、腹臥位姿勢
	90 日間亜急性 毒性試験	0、2.5、5、10、50	雄：50 雌：10 雄：毒性所見なし 雌：流涎
	発生毒性試験	0、5、15、50	母動物：5 胎児：15 母動物：体重増加抑制（妊娠 6～16 日）及び摂 餌量減少（妊娠 7～14 日、16 日） 胎児：骨格変異（第 7 腰椎）
マウス	急性毒性 試験	0、228、285、336、 445、556、695	雌雄：228 未満 雌雄：自発運動低下、流涎、自発運動増加、うず くまり
イヌ	1 年間慢性毒性 試験	0、0.5、3、15、100	雌雄：3 雌雄：嘔吐（雌雄全例：投与 1 時間以降）
ARfD			NOAEL：3 SF：100 ARfD：0.03
ARfD 設定根拠資料			イヌ 1 年間慢性毒性試験

ARfD：急性参照用量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

¹⁾：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

Ⅲ-2. 食品健康影響評価【メタムナトリウム塩及びメタムカリウム塩】

参照に挙げた資料を用いて、農薬「メタムナトリウム塩」及び「メタムカリウム塩」の食品健康影響評価を実施した。

メタムカリウム塩については、メタムナトリウム塩と毒性が同等と考えられることから、ADI 等の設定に当たってはメタムナトリウム塩の各種試験結果を基に評価を行った。

¹⁴C で標識したメタムナトリウム塩のラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたメタムナトリウム塩の吸収率は少なくとも 75.9%と考えられた。投与放射能は投与後 24 時間までに大部分が主に尿及び呼気中に排泄された。臓器及び組織中の残留放射能濃度は、T_{max} 付近では胃、肝臓、腎臓及び甲状腺で高かったが、投与後 72 時間までに急速に減少した。尿中では、主に代謝物 G 及び E が、呼気中では、MITC、COS/CS₂ 及び CO₂ が認められた。

¹⁴C で標識したメタムナトリウム塩の植物体内運命試験の結果、土壌から可食部への移行率は 0.0077~0.13% TAR であった。メタムナトリウム塩及び MITC は検出されず、同定された代謝物はなかった。

メタムナトリウム塩及び MITC を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、メタムナトリウム塩及び MITC の含量の最大残留値 (MITC 換算値) は、ほうれんそうの 0.045 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、メタムナトリウム塩投与による影響は、主に体重（増加抑制）、血液（貧血）、胃（前胃粘膜上皮過形成）及び膀胱（粘膜上皮過形成）に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった。

ラット及びウサギを用いた発生毒性試験で、母動物に毒性の認められる用量で胎児に髄膜瘤等が認められた。

各試験における無毒性量等は表 62 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 63 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、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 0.75 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 0.0075 mg/kg 体重/日を ADI と設定した。

また、メタムナトリウム塩及びメタムカリウム塩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、ラット及びウサギを用いた発生毒性試験の 2.16 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 0.021 mg/kg 体重を ARfD と設定した。

なお、暴露評価対象物質については総合評価において設定した。

ADI	0.0075 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1 年間
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	0.75 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100
ARfD	0.021 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料①)	発生毒性試験②
(動物種)	ラット
(期間)	妊娠 6～15 日
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	2.16 mg/kg 体重/日
(ARfD 設定根拠資料②)	発生毒性試験②
(動物種)	ウサギ
(期間)	妊娠 7～19 日
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	2.16 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

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

表 62 メタムナトリウム塩の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⁾			
			EU ²⁾	豪州 ²⁾	食品安全委員会農 薬専門調査会	参考 (農薬抄録)
ラ ット	90 日間 亜急性毒 性試験	原体：0、2、20、 60、200 有効成分換算 値：0、0.84、8.4、 25.2、84			雌雄：0.84 雌雄：前胃粘膜角 化亢進等	雌雄：0.84 雄：飲水量増加、前 胃粘膜角化亢進 雌：尿量増加、前胃 粘膜角化亢進、RBC 及び Alb 減少
	2 年間慢 性毒性 / 発がん性 併合試験	有効成分換算 値：0、0.8、2.4、 7.2			雄：0.8 雌：2.4 雄：膀胱び慢性粘 膜上皮過形成等 雌：飲水量増加	雄：0.8 雌：2.4 雄：膀胱粘膜上皮過 形成 雌：飲水量増加
	2 世代 繁殖試験	原体：0、3、15、 75 有効成分換算 値：0、1.30、 6.50、32.5			親動物 雄：6.50 雌：1.30 児動物 雌雄：6.50 親動物 雌雄：体重増加抑 制 児動物 雌雄：体重増加抑 制 (繁殖能に対する 影響は認められな い)	親動物 雌雄：1.30 児動物 雌雄：6.50 親動物 雄：流涎 雌：流涎、体重増加 抑制 児動物 雌雄：体重増加抑制 (繁殖能に対する 影響は認められな い)
	発生毒性 試験①	原体：0、10、40、 120 有効成分換算 値：0、4.22、 16.9、50.6	発生毒性試験 ①及び②の総 合評価とし て、 2.16 ⁴⁾	NOEL： 4.22 ³⁾	母動物：4.22 胎 児：4.22 母動物：体重増加 抑制及び摂餌量減 少 胎児：骨化遅延等 (髄膜瘤が認めら れた)	母動物：4.22 胎 児：4.22 母動物：体重増加抑 制、摂餌量減少 胎児：胎盤重量減 少、骨化遅延 (催奇形性不明確)
	発生毒性 試験②	原体：0、5、20、 60			母動物：2.16 胎 児：2.16	母動物：2.16 胎 児：2.16

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾			
			EU ²⁾	豪州 ²⁾	食品安全委員会農 薬専門調査会	参考 (農薬抄録)
		有効成分換算 値：0、2.16、 8.63、25.9			母動物：体重増加 抑制、摂餌量減少 等 胎児：低体重等 (髄膜瘤、口唇裂 等が認められた)	母動物：体重増加抑 制及び摂餌量減少 胎児：体重増加抑 制、骨格変異 60 mg/kg 体重/日で 催奇形性あり
マ ウ ス	90 日 間 亜急性毒 性試験	原体：0、3、30、 100、300 有効成分換算 値：0、1.26、 12.6、42.0、126			雄：1.26 雌：12.6 雄：膀胱粘膜上皮過 形成 雌：前胃粘膜角化 亢進及び上皮過形 成、膀胱粘膜上皮 過形成	雄：1.26 雌：12.6 雄：膀胱粘膜上皮過 形成 雌：前胃粘膜角化亢 進及び上皮過形成、 膀胱粘膜上皮過形 成
	18 か 月 間発がん 性試験	有効成分換算 値：0、0.8、3.2、 12.8			雄：3.2 雌：0.8 雌雄：アミロイド 沈着の発生頻度の 増加 (発がん性は認め られない)	雄：3.2 雌：0.8 雌雄：アミロイド沈 着の発生頻度の増 加 (発がん性は認め られない)
ウ サ ギ	発生毒性 試験①	原体：0、10、30、 100 有効成分換算 値：0、4.22、 12.7、42.2	発生毒性試験 ①及び②の総 合評価とし て、 2.16 ⁴⁾	NOEL： 4.22 ³⁾	母動物：12.7 胎 児：12.7 母動物：体重増加 抑制、摂餌量減少 等 胎児：吸収胚数増 加等 (髄膜瘤及び二分 脊椎が認められ た)	母動物：12.7 胎 児：4.22 母動物：体重増加抑 制、摂餌量減少、子 宮重量減少 胎児：吸収胚数増 加、着床後胚損失率 増加、生存胎児数減 少 (催奇形性不明確)
	発生毒性 試験②	原体：0、5、20、 60			母動物：2.16 胎児：2.16	母動物：2.16 胎児：2.16

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾			
			EU ²⁾	豪州 ²⁾	食品安全委員会農 薬専門調査会	参考 (農薬抄録)
		有効成分換算 値：0、2.16、 8.63、25.9			母動物：体重増加 抑制 胎児：骨格変異 (髄膜瘤が認めら れた)	母動物：体重増加抑 制 胎児：骨格変異 (催奇形性は認め られない)
イ ヌ	90 日 間 亜急性毒 性試験	有効成分換算 値：0、0.25、 0.75、2			雌雄：2 雌雄：毒性所見なし	雌雄：2 雌雄：毒性所見なし
	1 年間慢 性毒性試 験	有効成分換算 値：0、0.25、 0.75、2.00			雄：0.75 雌：2.00 雄：ALP 増加 雌：毒性所見なし	雄：0.75 雌：2.00 雄：ALP 増加 雌：毒性所見なし
ADI			NOAEL：0.1 SF：100 ADI：0.001	設定せず	NOAEL：0.75 SF：100 ADI：0.0075	NOAEL：0.75 SF：100 ADI：0.0075
ADI 設定根拠資料			イヌ 1 年間慢 性毒性試験		イヌ 1 年間慢性毒 性試験	イヌ 1 年間慢性毒 性試験

注) NOAEL：無毒性量、NOEL：無影響量、SF：安全係数、ADI：一日許容摂取量、／：資料なし

1)：無毒性量には最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

2)：EFSA 又は豪州が評価に用いた資料が農薬抄録の資料と同じと考えられる場合に無毒性量を記載した。

3)：参照資料 3 (豪州④) において、NOEL は原体投与量で記載されているため、純度で換算した値を記載した。

4)：参照資料 4 (EFSA) において、NOAEL は原体投与量で記載されているため、純度で換算した値を記載した。

表 63 メタムナトリウム塩の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 ¹⁾ (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	一般薬理試験 ²⁾ (中枢神経)	原体：0、30、100、300	雄：13.3
		有効成分換算値：0、 13.3、44.2、133	雄：体温低下（投与 2 時間後）
	急性毒性	原体：650、820、1,020、 1,280、1,600、2,000	雌雄：280 未満
		有効成分換算値：280、 353、440、552、690、 862	雌雄：鎮静、眼瞼下垂及び流涎（投与直 後）
	発生毒性 試験①	原体：0、10、40、120	母動物：4.22
		有効成分換算値：0、 4.22、16.9、50.6	胎児：16.9 母動物：体重増加抑制（妊娠 6～13 日） 及び摂餌量減少（投与期間中） 胎児：髄膜瘤
発生毒性 試験②	原体：0、5、20、60	母動物：2.16	
	有効成分換算値：0、 2.16、8.63、25.9	胎児：8.63 母動物：体重増加抑制（妊娠 7 日以降） 及び摂餌量減少（妊娠 6 日以降） 胎児：髄膜瘤、口唇裂、内水頭症	
マウス	一般薬理試験 ²⁾ (中枢神経)	原体：0、30、100、300、 1,000	雄：13.3
		有効成分換算値：0、 13.3、44.2、133、442	雄：自発運動低下等
	急性毒性	原体：330、410、510、 640、800、1000	雌雄：142 未満
有効成分換算値：142、 177、220、276、345、 431		雌雄：鎮静、眼瞼下垂及び流涎（投与直 後）	
ウサギ	発生毒性 試験①	原体：0、10、30、100	胎児：12.7
		有効成分換算値：0、 4.22、12.7、42.2	胎児：髄膜瘤及び二分脊椎
	発生毒性 試験②	原体：0、5、20、60	母動物：2.16
		有効成分換算値：0、 2.16、8.63、25.9	胎児：8.63 母動物：体重増加抑制（妊娠 8 日以降） 胎児：髄膜瘤
ARfD			NOAEL：2.16 SF：100 ARfD：0.021
ARfD 設定根拠資料			ラット及びウサギ発生毒性試験②

ARfD：急性参照用量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

¹⁾：無毒性量には最小毒性量で認められた所見の概要を示す。²⁾：農薬抄録において、原体投与量で記載されているため、純度で換算した値を記載した。

<別紙 1：代謝物/分解物略称>

記号	略称	化学名
-	MITC	メチルイソチオシアネート
B	MTU	<i>N</i> -メチルチオウレア
C	DMTU	<i>N, N'</i> -ジメチルチオウレア
D	DMU	<i>N, N'</i> -ジメチルウレア
E	MITC の システイン抱合体	<i>S</i> -(<i>N</i> -メチルチオカルバモイル)システイン
F	MC の システイン抱合体	<i>S</i> -(<i>N</i> -メチルカルバモイル)システイン
G	MITC の <i>N</i> -アセチルシス 테인抱合体	<i>S</i> -(<i>N</i> -メチルチオカルバモイル)- <i>N</i> -アセチルシステイ ン
H	MC の <i>N</i> -アセチルシス 테인抱合体	<i>S</i> -(<i>N</i> -メチルカルバモイル)- <i>N</i> -アセチルシステイン
I	MA	メチルアミン
J	-	<i>N</i> -メチルホルムアミド
K	-	<i>N</i> -メチルチオホルムアミド
L	DMTD	二硫化 <i>N, N'</i> -ジメチルチウラム

<別紙 2：検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量 (active ingredient)
Alb	アルブミン
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)]
ALP	アルカリホスファターゼ
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
ChE	コリンエステラーゼ
Chol	コレステロール
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
C _{max}	最高濃度
DT ₅₀	半減期
Glob	グロブリン
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
HPLC	高速液体クロマトグラフ
Ht	ヘマトクリット値
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
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
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
TAR	総投与 (処理) 放射能
TG	トリグリセリド
TLC	薄層クロマトグラフィ
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
UDS	不定期 DNA 合成

略称	名称
WBC	白血球数

<別紙 3-1：作物残留試験成績（国内）【メタムアンモニウム塩】>

作物名 (栽培形態) (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)							
					MITC				メタムアンモニウム塩#			
					公的分析機関		社内分析機関		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
こんにゃく (露 地) (球茎) 平成4年度	1	150	1	169	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.008	<0.008
	1			171	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.008	<0.008
だいこん (露 地) (根部) 平成6年度	1	150	1	74	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1			62	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
だいこん (露 地) (根部) 平成6年度	1	150	1	74	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1			62	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
だいこん (露 地) (つまみ菜) 平成6年度	1	150	1	24			<0.003	<0.003			<0.005	<0.005
	1			23			<0.003	<0.003			<0.005	<0.005
だいこん (露 地) (間引き菜) 平成6年度	1	150	1	35			<0.003	<0.003			<0.005	<0.005
	1			34			<0.003	<0.003			<0.005	<0.005
はくさい (露 地) (茎葉) 平成6年度	1	150	1	75	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1			97	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
キャベツ (露 地) (葉球) 平成5年度	1	150	1	69	<0.003	<0.003	<0.002	<0.002	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004
	1			77	<0.003	<0.003	<0.002	<0.002	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004
たまねぎ (露 地) (りん茎) 平成5年度	1	150	1	280	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1			259	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
根深ねぎ (露 地) (茎葉) 平成5、6年度	1	150	1	269	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004
	1			253	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004
葉ねぎ (露 地) (茎 葉) 平成5、6年度	1	150	1	269			<0.003	<0.003			<0.005	<0.005
	1			224			<0.003	<0.003			<0.005	<0.005
トマト (施 設)	1	150	1	115	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005

作物名 (栽培形態) (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)							
					MITC				メタムモニウム塩#			
					公的分析機関		社内分析機関		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
(果 実) 平成11年度	1			96	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
きゅうり (施 設)	1	150	1	56	<0.003	<0.003	0.003	0.003	<0.005	<0.005	0.005	0.005
(果 実) 平成5年度	1		1	58	<0.003	<0.003	0.003	0.003	<0.005	<0.005	0.005	0.005
すいか (露 地)	1	150	1	91	<0.003	<0.003	0.003	0.002	<0.005	<0.005	0.005	0.004
(果 実) 平成5年度			1	107	<0.003	<0.003	<0.002	<0.002	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004
ほうれんそう (施 設)	1	150	1	60	0.009	0.008	0.008	0.007	0.015	0.014	0.013	0.012
(茎 葉) 平成11年度			1	55	0.007	0.007	0.006	0.006	0.012	0.012	0.011	0.011
ほうれんそう (施 設) (茎 葉) 平成12年度	1	150	1	54			0.014	0.014			0.023	0.023
			1	61			0.011	0.010			0.019	0.017
			1	68			0.007	0.007			0.012	0.012
	1		1	48			0.014	0.014			0.024	0.024
			1	55			0.012	0.012			0.020	0.020
			1	62			0.009	0.008			0.015	0.014
いちご (施 設) (果 実) 平成12年度	1	200	1	104	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		1	118	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005

注) 使用製剤：液剤（50%）

使用方法：土壌灌注（ただし、トマト…土壌混和、ほうれんそう及びいちご…灌水チューブ処理）

[#]：換算係数 1.7（メタムモニウム塩の分子量/MITC の分子量）を用いてメタムモニウム塩に換算した値

/：分析を実施しなかった。

全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

＜別紙 3-2：作物残留試験成績（国内）【メタムナトリウム塩】＞

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 回数 場数	使用量 (kg ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg) #							
					MITC (MITC換算)				メタナトリウム塩			
					公的分析機関		社内分析機関		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
ばれいしょ (露 地) (塊 茎) 平成 16、19 年度	1	180	1	134	0.03	0.03	0.02	0.02				
	1	240	1	104	0.005	0.005	<0.005	<0.005				
さといも (露 地) (塊 茎) 平成6年度	1	120	1	196	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		1	230	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
さといも (露 地) (塊 茎) 平成10年度	1	180	1	195	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003				
	1		1	193	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003				
かんしょ (露 地) (塊 根) 平成7年度	1	180	1	144	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005
	1		1	137	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005
やまのいも (露 地) (塊 茎) 平成19年度	1	180	1	196	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005				
	1		1	209	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005				
こんにゃくい も (露 地) (球 茎) 平成4年度	1	120	1	166	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			1	177	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		1	159	0.007	0.007	0.005	0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			1	169	0.006	0.006	0.005	0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
こんにゃくい も (露 地) (球 茎) 平成21年度	1	180	1	207	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01				
	1		1	156	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01				
だいこん (露 地) (根 部) 平成3年度	1	120	1	74	<0.005	<0.005	<0.001	<0.001	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
	1		1	98	<0.005	<0.005	<0.001	<0.001	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
だいこん (露 地) (根 部) 平成11年度	1	180	1	77	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003				
	1		1	69	0.005	0.005	0.003	0.003				

作物名 (栽培形態) (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) #							
					MITC (MITC換算)				マムトリウム塩			
					公的分析機関		社内分析機関		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
だいこん (露 地) (葉 部) 平成3年度	1	120	1	74	<0.005	<0.005	<0.001	<0.001	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		1	98	0.011	0.011	<0.001	<0.001	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
だいこん (露 地) (葉 部) 平成11年度	1	180	1	77	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003				
	1		1	69	0.006	0.006	0.005	0.005				
だいこん (露 地) (幼 葉) 平成5年度	1	120	1	28			0.036	0.032			<0.005	<0.005
			1	35			0.015	0.015			<0.005	<0.005
	1		1	31			0.032	0.030			<0.005	<0.005
			1	38			0.025	0.023			<0.005	<0.005
かぶ (露 地) (根 部) 平成6年度	1	120	1	122	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		1	66	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
かぶ (露 地) (葉 部) 平成6年度	1	120	1	122	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		1	66	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
はくさい (露 地) (茎 葉) 平成7年度	1	240	1	78	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		1	130	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
キャベツ (露 地) (葉 球) 平成8年度	1	240	1	98	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		1	130	0.006	0.006	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005
チンゲンサイ (施 設) (茎 葉) 平成22年度	1	180	1	44	<0.01	<0.01	0.02	0.02				
	1		1	45	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01				
ブロッコリー (露 地) (花 蕾) 平成18年度	1	180～ 190	1	90	<0.006	<0.006	<0.005	<0.005				
	1		1	98	<0.006	<0.006	<0.005	<0.005				
ごぼう (露 地)	1	120	1	161	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度 (根 部) 平成4年度	試験 ほ場 数	使用量 (kg ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg) #							
					MITC (MITC換算)				ナトリウム塩			
					公的分析機関		社内分析機関		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
	1		1	182	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
レタス (露 地) (茎 葉) 平成13年度	1	180	1	63	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003				
	1		1	60	<0.003	<0.003	0.003	0.003				
たまねぎ (露 地) (茎 葉) 平成13年度	1	240	1	174	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003				
	1		1	296	0.009	0.008	0.005	0.005				
ねぎ (露 地) (茎 葉) 平成11年度	1	180	1	66	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003				
	1	60	1	84	<0.003	<0.003	0.003	0.003				
ねぎ (露 地) (茎 葉) 平成12年度	1	180	1	61	0.005	0.005	0.003	0.003				
ねぎ (露 地) (茎 葉) 平成12年度	1	180	1	195			<0.002	<0.002				
	1	222	1	167			<0.002	<0.002				
にんにく (露 地) (麟 茎) 平成19年度	1	180	1	293			0.02	0.02				
	1		1	278			0.02	0.02				
にら (露 地) (茎 葉) 平成15年度	1	180	1	213	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005				
	1		1	137	0.005	0.005	<0.005	<0.005				
にんじん (露 地) (根 部) 平成3年度	1	120	1	126	<0.005	<0.005	<0.001	<0.001	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		1	133	<0.005	<0.005	<0.001	<0.001	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		1	145	<0.005	<0.005	<0.001	<0.001	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		1	152	<0.005	<0.005	<0.001	<0.001	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
にんじん (露 地) (根 部) 平成12年度	1	180	1	158	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003				
	1		1	127	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003				

作物名 (栽培形態) (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) #							
					MITC (MITC換算)				ナトリウム塩			
					公的分析機関		社内分析機関		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
トマト (施設) (果実) 平成3年度	1	120	1	79	<0.005	<0.005	<0.001	<0.001	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		1	76	<0.005	<0.005	0.002	0.002	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
トマト (施設) (果実) 平成13年度	1	180	1	67	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003				
	1		1	108	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003				
ピーマン (施設) (果実) 平成7年度	1	120	1	70	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	0.008	0.008
	1		1	59	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005
ピーマン (施設) (果実) 平成21年度	1	240	1	75	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01				
	1		1	83	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01				
なす (施設) (果実) 平成6年度	1	120	1	59	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		1	77	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
なす (施設) (果実) 平成22年度	1	240	1	84	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01				
	1		1	76	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01				
きゅうり (施設) (果実) 平成3年度	1	120	1	62	<0.005	<0.005	<0.001	<0.001	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			1	69	<0.005	<0.005	<0.001	<0.001	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		1	49	<0.005	<0.005	0.002	0.002	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			1	56	<0.005	<0.005	0.003	0.003	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
きゅうり (施設) (果実) 平成12年度	1	180	1	46	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003				
	1		1	86	0.006	0.006	0.003	0.003				
かぼちゃ (施設) (果実) 平成12、13年 度	1	180	1	109	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003				
	1		1	87	0.003	0.003	0.003	0.003				
	1	300	1	99	0.034	0.034	0.020	0.020				

作物名 (栽培形態) (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) #							
					MITC (MITC換算)				メタトリウム塩			
					公的分析機関		社内分析機関		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
すいか (施設) (果実) 平成4年度	1	120	1	86	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		1	91	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
すいか (施設) (果実) 平成10年度	1	180	2	77	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003				
	1		2	91	0.023	0.023	0.023	0.022				
すいか (施設) (果実) 平成13、14 年度	1	180	1	184	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003				
	1		1	104	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003				
メロン (施設) (果実) 平成4年度	1	120	1	106	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		1	113	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
メロン (施設) (果実) 平成16年度	1	240	1	137	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005				
	1		1	96	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005				
ほうれんそう (施設) (茎葉) 平成8年度	1	120	1	51	0.045	0.044	0.028	0.028	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		1	64	0.024	0.024	0.020	0.020	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		1	51	0.024	0.024	0.020	0.020	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
ほうれんそう (施設) (茎葉) 平成11年度	1	180	1	55	0.005	0.005	<0.002	<0.002				
	1		1	50	0.004	0.004	<0.002	<0.002				
みずな (施設) (茎葉) 平成23年度	1	180	1	55			0.07	0.06				
	1		1	49			0.02	0.02				
しょうが (露地) (塊茎) 平成8年度	1	180	1	195	<0.005	<0.005	<0.003	<0.003	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		1	229	<0.005	<0.005	<0.003	<0.003	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
未成熟えんどう	1	180	1	121	0.012	0.011	0.007	0.007				

作物名 (栽培形態) (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) #							
					MITC (MITC換算)				ナトリウム塩			
					公的分析機関		社内分析機関		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
(施 設) (さ や) 平成12年度	1		1	140	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003				
未成熟えんどう (施 設) (さ や) 平成13年度	1	180	1	82	<0.003	<0.003	<0.002	<0.002				
みょうが (施 設) (花 穂) 平成10、11年 度	1	180	1	230	<0.003	<0.003	<0.002	<0.002				
	1		1	76	<0.003	<0.003	<0.002	<0.002				
いちご (施 設) (果 実) 平成4年度	1	120	1	158	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			1	165	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		1	140	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			1	148	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
いちご (施 設) (果 実) 平成11年度	1	180	1	96	<0.003	<0.003	<0.002	<0.002				
	1		1	131	<0.003	<0.003	<0.002	<0.002				

注) 使用製剤：液剤（30%）

#：平成8年までは、ナトリウム塩及びMITCを個別に分析し、平成9年以降はナトリウム塩及びMITCの合量を一括してMITCとして測定する分析法を適用し、MITCの分析結果を得た。

／：分析を実施しなかった。

全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

<参照>

- 1 食品、添加物の規格基準（昭和 34 年厚生省告示 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 食品健康影響評価について（平成 25 年 6 月 11 日付け厚生労働省発食安 0611 第 15 号）
- 3 農薬抄録 カーバム（殺虫剤）（平成 24 年 6 月 29 日改訂）：ダウ・ケミカル日本株式会社、一部公表
- 4 農薬抄録 カーバムナトリウム塩（殺菌剤）（平成 24 年 8 月 27 日改訂）：バックマン・ラボラトリーズ株式会社、一部公表
- 5 豪州④： Metham Sodium, Dazomet and Methylisothiocyanate (MITC). Volume III. NRA Special Review Series 97.2 (1997)
- 6 Health & Environmental Profile : Buckman Laboratories, Inc.、未公表
- 7 人工胃液中に於けるカーバム Na 塩及びカーバム K 塩のメチルイソチオシアネートへの分解速度測定試験：（財）残留農薬研究所、1999 年、未公表
- 8 キルパー分解速度測定試験：バックマンラボラトリーズ株式会社、1997 年、未公表
- 9 EFSA: Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance metham. European Food Safety Authority (2011)

(案)
第三部
農薬評価書

メチルイソチオ
シアネート

2015年2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.....	6
 I. 評価対象農薬の概要.....	 7
1. 用途.....	7
2. 有効成分の一般名.....	7
3. 化学名.....	7
4. 分子式.....	7
5. 分子量.....	7
6. 構造式.....	7
7. 開発の経緯.....	7
 II. 安全性に係る試験の概要.....	 8
1. 動物体内運命試験.....	8
(1) ラット①.....	8
(2) ラット②.....	13
(3) ラット③.....	13
(4) ラット④.....	13
(5) イヌ.....	15
2. 植物体内運命試験.....	16
(1) トマト.....	16
(2) だいこん.....	17
(3) トマト、レタス及びからしな.....	18
3. 土壌中運命試験.....	23
(1) 好氣的土壌中運命試験.....	23
(2) 土壌吸着試験.....	24
4. 水中運命試験.....	24
(1) 加水分解試験①.....	24
(2) 加水分解試験②.....	25
(3) 水中光分解試験①.....	25
(4) 水中光分解試験②.....	26
5. 土壌残留試験.....	27
6. 作物残留試験.....	27
7. 一般薬理試験.....	27

8. 急性毒性試験	29
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	30
10. 亜急性毒性試験	31
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)①	31
(2) 90日間亜急性毒性試験(ラット)②	31
(3) 90日間亜急性毒性試験(マウス)①	32
(4) 90日間亜急性毒性試験(マウス)②	32
(5) 90日間亜急性毒性試験(マウス)③	33
(6) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	33
(7) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)	33
(8) 90日間亜急性吸入毒性試験(ラット)	34
(9) 1か月間亜急性経皮毒性試験(ラット)①	34
(10) 1か月間亜急性経皮毒性試験(ラット)②	34
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	35
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	35
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	35
(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(マウス)	36
12. 生殖発生毒性試験	36
(1) 3世代繁殖試験(ラット)	36
(2) 2世代繁殖試験(ラット)	37
(3) 発生毒性試験(ラット)①	37
(4) 発生毒性試験(ラット)②	38
(5) 発生毒性試験(ウサギ)①	38
(6) 発生毒性試験(ウサギ)②	38
(7) 発生毒性試験(ウサギ)③	39
13. 遺伝毒性試験	39
14. その他の試験	40
(1) 消化管に及ぼす影響	40
Ⅲ. 食品健康影響評価	42
・別紙1：代謝物/分解物略称	51
・別紙2：検査値等略称	52
・別紙3：作物残留試験成績	53
・参照	58

＜審議の経緯＞

1976 年 1 月 13 日 初回農薬登録
2005 年 11 月 29 日 残留農薬基準告示（参照 1）
2013 年 6 月 11 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 0611 第 15 号）、関係書
類の接受（参照 2～9）
2013 年 6 月 17 日 第 478 回食品安全委員会（要請事項説明）
2013 年 12 月 6 日 第 33 回農薬専門調査会評価第一部会
2014 年 10 月 29 日 第 40 回農薬専門調査会評価第一部会
2014 年 11 月 28 日 第 41 回農薬専門調査会評価第一部会
2015 年 1 月 21 日 第 118 回農薬専門調査会幹事会
2015 年 2 月 3 日 第 547 回食品安全委員会（報告）

＜食品安全委員会委員名簿＞

（2012 年 7 月 1 日から）

熊谷 進（委員長）
佐藤 洋（委員長代理）
山添 康（委員長代理）
三森国敏（委員長代理）
石井克枝
上安平冽子
村田容常

＜食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿＞

（2014 年 3 月 31 日まで）

・幹事会

納屋聖人（座長）	上路雅子	松本清司
西川秋佳*（座長代理）	永田 清	山手丈至**
三枝順三（座長代理**）	長野嘉介	吉田 緑
赤池昭紀	本間正充	

・評価第一部会

上路雅子（座長）	津田修治	山崎浩史
赤池昭紀（座長代理）	福井義浩	義澤克彦
相磯成敏	堀本政夫	若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑（座長）	桑形麻樹子	藤本成明
----------	-------	------

松本清司（座長代理）	腰岡政二	細川正清
泉 啓介	根岸友恵	本間正充
・評価第三部会		
三枝順三（座長）	小野 敦	永田 清
納屋聖人（座長代理）	佐々木有	八田稔久
浅野 哲	田村廣人	増村健一
・評価第四部会		
西川秋佳*（座長）	川口博明	根本信雄
長野嘉介（座長代理*； 座長**）	代田眞理子	森田 健
山手丈至（座長代理**）	玉井郁巳	與語靖洋
井上 薫**		*：2013年9月30日まで **：2013年10月1日から

（2014年4月1日から）

・幹事会		
西川秋佳（座長）	小澤正吾	林 真
納屋聖人（座長代理）	三枝順三	本間正充
赤池昭紀	代田眞理子	松本清司
浅野 哲	永田 清	與語靖洋
上路雅子	長野嘉介	吉田 緑
・評価第一部会		
上路雅子（座長）	清家伸康	藤本成明
赤池昭紀（座長代理）	林 真	堀本政夫
相磯成敏	平塚 明	山崎浩史
浅野 哲	福井義浩	若栗 忍
篠原厚子		
・評価第二部会		
吉田 緑（座長）	腰岡政二	本間正充
松本清司（座長代理）	佐藤 洋	根岸友恵
小澤正吾	杉原数美	山本雅子
川口博明	細川正清	吉田 充
桑形麻樹子		
・評価第三部会		
三枝順三（座長）	高木篤也	中山真義
納屋聖人（座長代理）	田村廣人	八田稔久
太田敏博	中島美紀	増村健一
小野 敦	永田 清	義澤克彦
・評価第四部会		
西川秋佳（座長）	佐々木有	本多一郎
長野嘉介（座長代理）	代田眞理子	山手丈至
井上 薫	玉井郁巳	森田 健
加藤美紀	中塚敏夫	與語靖洋

<第 33 回農薬専門調査会評価第一部会専門参考人名簿>

林 真

平塚 明

要 約

殺線虫剤、殺菌剤、殺虫剤及び除草剤である「メチルイソチオシアネート (MITC)」 (CAS No. 556-61-6) について、農薬抄録及び各種資料 (豪州及び EU) 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 (ラット及びイヌ)、植物体内運命 (トマト、だいこん等)、作物残留、亜急性毒性 (ラット、マウス及びイヌ)、亜急性神経毒性 (ラット)、慢性毒性 (イヌ)、慢性毒性/発がん性併合 (ラット及びマウス)、3 世代及び 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、MITC 投与による影響は、主に体重 (増加抑制)、肝臓 (重量増加、肝細胞脂肪変性等) 及び前胃 (肥厚等) に認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験及び 1 年間慢性毒性試験の 0.4 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 0.004 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

また、MITC 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、マウス及びウサギを用いた一般薬理試験の 10 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 0.1 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

殺線虫剤・殺菌剤・殺虫剤・除草剤

2. 有効成分の一般名

和名：メチルイソチオシアネート

英名：methyl isothiocyanate (ISO)

3. 化学名

IUPAC

和名：メチルイソチオシアネート

英名：methyl isothiocyanate

CAS (No. 556-61-6)

和名：イソチオシアネートメタン

英名：isothiocyanatomethane

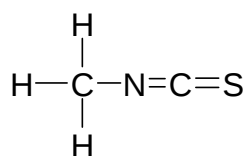
4. 分子式

C_2H_3NS

5. 分子量

73.11

6. 構造式



7. 開発の経緯

メチルイソチオシアネート (MITC) は、1958 年にドイツ Schering AG 社により開発された。本剤は土壌処理により速やかにガス化して拡散し、土壌中の病原菌、害虫、線虫及び雑草種子に対して薬効を示すことが知られている。国内では、1976 年に初めて農薬登録された。海外においては、ヨーロッパ及び北米で MITC 単剤及び D-D との混合剤の登録が行われたが、2006 年までに全ての登録は失効している。ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験 [II. 1～4] は、メチルイソチオシアネート (MITC) のメチル基の炭素を ^{14}C で標識したもの (以下「[met- ^{14}C]MITC」という。)、イソチオシアノ基の炭素を ^{14}C で標識したもの (以下「[iso- ^{14}C]MITC」という。) 及びイオウを ^{35}S で標識したもの (以下「[iso- ^{35}S]MITC」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 MITC に換算した値 (mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$) を示した。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) ラット①

①吸収

a. 血液中濃度推移

Wistar ラット (一群雄 4 又は 5 匹) に [met- ^{14}C]MITC を 20 mg/kg 体重で単回経口投与後 24 時間までの連続採血で得られた血液試料及び分布試験 [1. (1) ②] で投与後 28 日まで経時的に採取した血液試料中の放射能を測定して、血液中濃度推移が検討された。

薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。 (参照 2)

表 1 薬物動態学的パラメータ

$T_{\max}$ (hr)	0.25～1
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/g}$)	18.6～20.5
$T_{1/2}$ α 相 (hr)	8.05～8.2
$T_{1/2}$ β 相 (日)	17.7

b. 吸収率

尿糞及び呼気中排泄試験 [1. (1) ④a.] より得られた投与後 24 時間の尿及び呼気中の放射能の合計から、MITC の吸収率は少なくとも 77.0%と考えられた。(参照 2)

②分布

a. 体内分布

Wistar ラット (一群雄 3 又は 5 匹) に [met- ^{14}C]MITC を 20 mg/kg 体重で単回経口投与し、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能濃度は表 2 に示されている。

放射能は、肝臓、腎臓及び赤血球への顕著な移行が認められるとともに、投与後初期の脂肪組織を除く全ての組織で血漿より高い濃度が認められた。この対血漿レベルは全組織とも経時的に上昇し、高い組織親和性が認められた。各組織か

らの放射能の消失は、血球、肝臓、腎臓、脳、脂肪組織等で緩慢であった。投与 28 日後においても、2.8%TRR が体組織に保持され、ラット体内における比較的高い残留性が示唆された。（参照 2）

表 2 主要臓器及び組織における残留放射能濃度（ $\mu\text{g/g}$ ）

投与後 時間	臓器及び組織中濃度
3 時間	胃(311)、血球(33.3)、全血(15.1)、肝臓(14.6)、腸管(12.5)、腎臓(12.5)、脾臓(9.59)、膵臓(8.16)、肺(6.74)、骨髄(5.94)、血漿(1.44)
1 日	肝臓(7.55)、骨髄(6.61)、甲状腺(5.73)、胃(4.99)、腸管(4.35)、血球(4.14)、腎臓(3.92)、脾臓(3.86)、副腎(3.80)、肺(3.73)、被毛(3.52)、血漿(0.72)
7 日	被毛(4.81)、肝臓(1.81)、副腎(1.51)、腎臓(1.48)、甲状腺(1.38)、血球(1.34)、肺(1.31)、脳下垂体(1.19)、胸腺(1.14)、膵臓(1.10)、精囊(1.07)、心臓(1.06)、脾臓(1.01)、涙腺(1.01)、カーカス ¹ (1.01)、骨格筋(0.85)、精巣(0.67)、骨髄(0.62)、胃(0.62)、全血(0.61)、精巣上体(0.59)、血漿(0.09)
14 日	被毛(5.63)、血球(0.86)、肝臓(0.62)、肺(0.62)、カーカス(0.61)、心臓(0.59)、精囊(0.52)、腎臓(0.51)、骨格筋(0.51)、脳下垂体(0.48)、血漿(0.03)
28 日	被毛(3.91)、血球(0.63)、カーカス(0.45)、全血(0.27)、腎臓(0.25)、涙腺(0.25)、肝臓(0.24)、血漿(<0.02)

注) 各数値は 5 例の平均値（投与後 28 日のみ 3 例の平均値）を示す。

b. 組織残留物と高分子物質への結合

体内分布試験 [1. (1)②a.] における投与 3 時間後の肝臓中の親油性物質の有無について、*n*-ヘキサン抽出による検討が実施された。抽出された放射能は 1.1%TRR と低レベルであった。この抽出物は減圧濃縮により 97%が消失した（揮発性物質）ことから、未変化の MITC と推察された。

体内分布試験 [1. (1)②a] の投与 3 時間から 7 日後の 7 種の臓器及び組織を用い、タンパク質等の細胞内高分子物質からなる残渣中に検出される放射能（TCA 不溶性及び有機溶媒非抽出性）について検討が行われた。

臓器及び組織中の高分子物質への結合放射能は表 3 に示されている。

血漿及び血球中では約 80%TRR 以上が抽出可能であったが、肝臓、腎臓、精巣、精囊及び精巣上体＋輸精管では約 30～60%TRR が抽出不能であり、これら組織中残留放射能の細胞内高分子物質への結合が示唆された。この結合残渣の形成に伴い、投与 3 時間後の肝グルタチオン量は対照群の 74%に低下していた。（参照 2）

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。）。

表 3 臓器及び組織中の高分子物質への結合放射能

臓器・組織	結合放射能					
	投与 3 時間後		投与 1 日後		投与 7 日後	
	μg/g	%TRR	μg/g	%TRR	μg/g	%TRR
肝臓	5.67	38.1	3.50	45.5	1.04	51.5
腎臓	4.94	40.3	2.77	48.8	0.59	41.6
精巣	0.57	35.8	0.46	39.9	0.20	30.5
精囊	0.60	34.4	1.29	62.3	0.52	52.1
精巣上体＋輸精管	0.85	57.0	0.50	47.5	0.21	35.9
血球	3.91	11.7	2.70 [#]	31.0 [#]	0.23	16.9
血漿	-	-	0.15 [#]	19.9 [#]	-	-

[#] : 2 例の平均値 (ほか 5 例の平均値)

- : 測定せず

c. *In vitro* 結合試験

Wistar ラットより調製した肝ホモジネート 9,000 g 上清又はミクロソーム画分と[met-¹⁴C]MITC との結合試験が実施された。

表 4 に[met-¹⁴C]MITC の生体高分子物質との *in vitro* 共有結合試験結果が示されている。

9,000 g 上清液では煮沸による失活化により、添加[met-¹⁴C]MITC 量の 54% が結合して 5.6 倍に、またミクロソーム画分では 1.5 倍にそれぞれ増加した。低分子 SH 化合物のシステインは失活酵素系において、また、グルタチオンは、**native** な酵素系と失活酵素系の両系において結合に対する抑制効果を示し、その作用は **native** 酵素系においてより顕著であった。以上の結果から、TCA 不溶性の蛋白を主体とする残渣中への放射能の取り込みは未変化の MITC による非酵素的な結合によるものと考えられ、結合部位は MITC の化学的特性から-SH、-NH₂ 等の求核性残基と推定された。このことは、MITC の主要代謝系がグルタチオンによる抱合化であること、また、MITC 投与により肝臓グルタチオンレベルの低下が認められることとよく一致していた。生体内低分子 SH 化合物の主成分であるグルタチオンは、*in vivo* においても MITC の生体高分子物質への親電子的な結合をグルタチオン抱合化によって抑制し、生体高分子物質を保護しているものと考えられた。(参照 2)

表 4 [met-¹⁴C]MITC の生体高分子物質との *in vitro* 共有結合

試験系	結合放射能 (μmol)	対比 (%)
肝ホモジネート 9,000 g 上清		
煮沸酵素基本酵素系	0.268	100
+1 mM システイン	0.211	79*
+1 mM グルタチオン	0.211	79*
native 酵素基本酵素系	0.049	18*
−NADPH	0.157	59*
+1 mM グルタチオン	0.015	6*
+1 mM SKF525A	0.051	19*
肝ミクロソーム画分		
煮沸酵素基本酵素系	0.187	100
native 酵素基本酵素系	0.121	65*
−NADPH	0.123	65*

注) 基本酵素系: [met-¹⁴C]MITC 0.5 μmol、NADPH 生成系、塩化マグネシウム 5 μmol 及びラット肝ホモジネート 9,000 g 上清又は肝ミクロソーム画分 (肝臓 240 mg 相当) を含む 1 mL の 0.2M トリス-塩酸緩衝液 (pH 7.4)。好氣的条件下、37℃で 20 分間反応させ、5% TCA により反応を停止。*: P<0.01

③代謝

体内分布試験[1. (1)②a.]、尿、糞及び呼気中排泄試験[1. (1)④a.]並びに胆汁中排泄試験[1. (1)④b.]で得られた試料を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。

呼気、尿、胆汁及び組織中の代謝物は表 5 に示されている。

呼気中に排泄された放射能は、捕集液のモノエタノールアミンを濃塩酸に滴下し、生じた気体を水酸化バリウムと反応させた結果、放射性の炭酸バリウムが形成されたことから、CO₂ が主体 (84%TRR 以上) であることが示唆された。

尿及び胆汁試料の TLC 分析の結果、それぞれ 5 種類以上の放射性代謝物が検出され、尿中放射能の 74.2%TRR を占める主要代謝物は MITC の *N*-アセチルシステイン抱合体であるメルカプツール酸 (M03) と同定された。胆汁中では MITC のグルタチオン抱合体 (M01) が 67.9%TRR を占め、微量成分として、尿中の主要代謝物である M03 が 2.0%TRR、MITC のシステイン抱合体 (M02) が 4.2%TRR 認められた。

MITC の主な代謝経路は、グルタチオン抱合体 (M01) 形成の後、システイン抱合体 (M02) を経てメルカプツール酸 (M03) となって排泄される経路が考えられた。投与された MITC の 56%以上はこの経路によって代謝されると考えられ、組織残留物中の抽出可能な非結合代謝物の主体は、これら MITC のグルタチオン関連抱合体であると考えられた。

その他の代謝経路として、CO₂ 形成に至る代謝系と未同定の数種類の微量代謝

物の形成にかかわる代謝系が存在し、M01 の腸内細菌代謝産物に由来する可能性も考えられた。（参照 2、4）

表 5 呼気、尿、胆汁及び組織中の代謝物（%TAR）

試料	採取時間	MITC	代謝物
呼気	24 時間	ND	CO ₂ (≥ 5.2)、未同定(≤ 1.0)
	7 日間 ¹⁾	-	CO ₂ (7.1)、未同定(1.4)
尿	6 時間	2.2 ^{#, §}	M03(74.2) [#] 、未同定(25.8) [#]
	7 日間 ²⁾	-	M03(56.0)、未同定(19.5)
胆汁	6 時間	ND	M01(67.9) [#] 、未同定(28.2) [#] 、M02(4.2) [#] 、M03(2.0) [#]
肝臓	3 時間	0.03 [§]	M01+M02+M03(1.9)、M04(1.1)
消化管 ³⁾	24 時間	MITC+M01+M02+M03(1.2)、M04(0.7)	
全体組織 ³⁾	24 時間	MITC+M01+M02+M03(10.1)、M04(5.9)	
	7 日間	MITC+M01+M02+M03(4.0)、M04(2.3)	

¹⁾：24 時間での比率を 7 日間の呼気中排泄率（解析による推定値）に乗じた。

²⁾：6 時間での比率を 7 日間の尿中排泄率に乗じた。

³⁾：肝臓での比率を消化管又は全体組織の分布率に乗じた。

[#]：%TRR [§]：別系での測定結果 -：未分析又は該当しない ND：検出されず。

④排泄

a. 尿、糞及び呼気中排泄

Wistar ラット（一群雄 5 匹）に[met-¹⁴C]MITC を 20 mg/kg 体重で単回経口投与し、投与 7 日後までの尿及び糞並びに投与 24 時間後までの呼気を採取して排泄試験が実施された。

尿、糞及び呼気中排泄率は表 6 に示されている。

投与放射能は主に尿中へ排泄され、投与後 7 日の排泄率は尿中に 75.5%TAR、糞中に 2.44%TAR であった。呼気中への排泄は投与後 1 時間で最も多く、24 時間の排泄率は 6.18%TAR であった。（参照 2、4）

表 6 尿、糞及び呼気中排泄率（%TAR）

投与後時間	24 時間	7 日間
尿	70.8	75.5
糞	1.3	2.44
呼気	6.18	8.5 [#]
合計（体外排泄量）	78.3	86.4

[#]：積分法解析による推定値

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Wistar ラット（一群雄 5 匹）に[met-¹⁴C]MITC を 20 mg/kg 体重で単回経口投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

胆汁への排泄は、投与後 24 時間で 10.6%TAR であった。排泄濃度及び排泄速度ともに投与 0.5～1 時間後に最高となった。（参照 2）

（2）ラット②

Wistar ラット（雄、匹数不明）に MITC を 10 mg 単回経口投与し、尿を採取して代謝物分析を実施した結果、MITC の *N*-アセチルシステイン抱合体であるメルカプツール酸（M03）として排泄されることが示された。（参照 5）

（3）ラット③

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に[met-¹⁴C]MITC を 10 mg/kg 体重で単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

排泄パターンは雌雄でほぼ同様であった。投与後 7 日までに放射能は主に尿中に排泄され（81.0%TAR）、その大部分は投与後 24 時間までに回収された。

投与 7 日後の組織中放射能は、甲状腺（約 1.0 µg/g）及び下垂体（約 0.8 µg/g）で高く、肝臓、腎臓、心臓、肺、脾臓、副腎、筋肉及び卵巣では 0.3～0.5 µg/g、精巣、脂肪、眼、脳、骨、消化管、血液、血漿及びカーカスでは 0.1～0.3 µg/g の濃度であった。

投与後 24 時間の尿中には未変化の MITC は検出されず、主な代謝物として M03 が 65～86%TRR、ほかに 3 種類の極性代謝物が認められた。投与 12 時間後に摘出した肝臓について、水酸化ナトリウムで加熱処理したところ、約 70%TRR がメチルアミン（M05）を主成分とする揮発性物質に変換されたことから、放射能は MITC 又はメルカプツール酸として存在していると考えられた。一方、投与 7 日後の肝臓では、同様の処理で M05 の生成は認められず、MITC 又は抱合体として存在していないと考えられた。各種抽出試験結果から、この時点の放射能は遊離アミノ酸プールには僅かであり、大部分は可溶性及び不溶性タンパクに残留していることが示された。これらのことから、MITC は炭素ユニットにまで完全に代謝され、基礎代謝プールへと取り込まれることが示唆された。（参照 5）

（4）ラット④

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に[iso-¹⁴C]MITC を 4.4 mg/kg 体重（以下[1. (4)]において「低用量」という。）及び 33 mg/kg 体重（以下[1. (4)]において「高用量」という。）で単回経口投与後の動物体内運命試験が実施された。また、SD ラット（一群雌雄各 2 匹）に[iso-¹⁴C]MITC を 45 mg/kg 体重で単回経口投与して組織中代謝物分析が行われた。

①血中濃度推移

血漿中薬物動態学的パラメータは表 7 に示されている。

低用量投与群では、投与後 0.5 時間で $C_{\max}$ に達し、24 時間まで急速に低下した。72 時間以降は漸減したが、雌の方が緩慢であった。高用量投与群においても、投与後 0.5 時間に $C_{\max}$ に達した後 24 時間まで急速に低下した。その後漸減したが、濃度推移は雌雄でほぼ同様であった。（参照 7、8）

表 7 血漿中薬物動態学的パラメータ

投与量	4.4 mg/kg 体重		33 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌
$T_{\max}$ (hr)	0.5	0.5	0.5	0.5
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/g}$)	1.53	1.60	10.6	11.4
$T_{1/2}$ (hr)	73.6	83.7	72.0	70.5
AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	16.7	24.2	124	155

②体内分布

投与後 168 時間の主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 8 に示されている。

低用量投与群及び高用量投与群とも、甲状腺、肝臓及び腎臓で比較的高い残留放射能濃度が認められた。（参照 7、8）

表 8 投与後 168 時間の主要臓器及び組織における残留放射能濃度 ($\mu\text{g/g}$)

投与群	雄	雌
4.4 mg/kg 体重	甲状腺(0.248)、肝臓(0.119)、腎臓(0.080)、カーカス(0.079)、血液(0.062)、副腎(0.058)、心臓(0.038)、肺(0.037)、消化管(0.036)、眼(0.034)	甲状腺(0.370)、腎臓(0.137)、肝臓(0.107)、血液(0.094)、カーカス(0.080)、骨髄(<0.078)、肺(0.077)、消化管(0.068)、副腎(0.060)、心臓(0.059)
33 mg/kg 体重	甲状腺(1.58)、肝臓(0.89)、腎臓(0.76)、血液(0.67)、カーカス(0.55)、肺(0.41)、副腎(0.38)、心臓(0.30)、眼(0.29)、消化管(0.25)	甲状腺(4.07)、腎臓(1.57)、肺(1.04)、血液(0.91)、カーカス(0.86)、副腎(0.81)、肝臓(0.65)、骨髄(0.62)、心臓(0.51)、卵巣(0.50)

③尿及び組織中代謝物

尿、糞及び呼気中排泄試験[1. (4)④]で得られた尿及び別途組織中代謝物分析用に採取した肝臓及び腎臓を試料として、TLC 分析による代謝物同定・定量試験が実施された。

低用量投与群の投与後 24 時間に排泄された尿中では、雌雄ラットとも代謝物 M03 が最も多く認められ (55.5~62.2%TAR)、そのほか代謝物 M07 及び M02 がそれぞれ 6.4~9.3%TAR 及び 4.1~4.8%TAR 認められた。また、未同定代謝物が 1.7~4.7%TAR 認められた。高用量投与群においても低用量投与群と類似の代謝パターンであった。

肝臓及び腎臓中の主要代謝物は雌雄とも M02 で 6.4～21.2%TRR 認められ、また、未同定代謝物が 31.6～67.0%TRR 認められた。雌雄ラットの肝臓において、M03 が 13.3～18.3%TRR 認められたが、腎臓では検出されなかった。（参照 7、8）

④尿、糞及び呼気中排泄

尿、糞及び呼気中排泄率は表 9 に示されている。

低用量投与群及び高用量投与群とも、80%TAR 以上の放射能が投与後 168 時間以内に尿中へ排泄され、残りの大部分は呼気中から検出された。糞中への排泄は僅かであった。呼気中へ排泄された放射能の大部分は、CO₂ 用トラップから検出された。（参照 7、8）

表 9 尿、糞及び呼気中排泄率 (%TAR)

投与量		4.4 mg/kg 体重		33 mg/kg 体重	
性別		雄	雌	雄	雌
試料	尿	84.4	86.4	87.1	85.6
	糞	2.74	1.45	1.93	1.83
	呼気	MITC	0.95	1.51	0.72
		CO ₂	16.1	14.9	7.32
		COS/ CS ₂	0.05	0.04	0.43
	ケージ洗浄液		0.15	0.07	0.18
	総回収率		107	106	99.4
				99.2	

注) 尿、糞及びケージ洗浄液は投与後 168 時間、呼気トラップは投与後 72 時間までの回収率を示す。

(5) イヌ

ビーグル犬（一群 6 匹：雄 2 匹及び雌 4 匹）に[met-¹⁴C]MITC を 0.5 mg/kg 体重で単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

血液及び血漿中の放射能濃度は、雌雄でほぼ同様であり、投与 3～6 時間後に C_{max} となった。投与 72 時間以降の血漿中の放射能濃度の減少は、178 時間の T_{1/2} を示した。

投与 7 日後の組織中放射能濃度は、肝臓、次いで甲状腺で高く、CSF 及び骨の濃度が最も低かった。投与 7 日後における体内残留放射能は 16～25%TAR であった。

投与後 7 日までに、57～70%TAR の放射能が排泄物中に回収された。主に尿中に排泄され（50～56%TAR）、糞中への排泄は僅かであった（3～8%TAR）。ほかに、約 7.1%TAR の放射能が揮発性物質として排泄されたが、¹⁴CO₂ の割合は僅かであった。

尿中代謝物の組成は雌雄でほぼ同様であったが、ラットとは大きく異なった。

(参照 4、5)

2. 植物体内運命試験

(1) トマト

有機物含有量の多い土壌 (Compost soil : 水分 20%、pH 6.8) 4 L を直径 25 cm のデシケーター 4 個にそれぞれ入れ、各デシケーターに[iso-³⁵S]MITC 400 mg を深さ 5 cm のそれぞれ異なる 5 か所に処理し、[iso-³⁵S]MITC 処理 23 日後、各デシケーターに植物 I、II 及び III 試料としてそれぞれ 4、5 及び 6 週齢のトマト苗 (品種不明) を 1 本ずつ植付け、8、21、30 及び 52 日間栽培後に収穫して、植物体内運命試験が実施された。

植付時 4 及び 5 週齢のトマトは根、茎及び葉に、6 週齢のトマトは根、茎、葉、茎頂端・脇芽及び花・花柄の各部位に分けて試料とした。また、[iso-³⁵S]MITC 処理後、デシケーターの蓋を閉じ、21 日後まで中の空気を一定の速度で吸引し、処理 22 日後にデシケーターの蓋を開き、土壌中の MITC を除くために攪拌し、蓋をした後、数時間空気を吸引して放射エネルギーを測定した。

表 10 にトマト各部位における放射能分布が示されている。

放射能は速やかに植物体に吸収され、植付 8 日後には植物 III 試料で 189 µg に達し、主に葉・茎に分布した。植付 30 日後の植物 III 試料では土壌処理放射能の約 1% に相当する 1,680 µg が検出され、主に葉に分布した。週齢の若い植物 I 及び II と比較して植物 III における放射能検出量が高い傾向を示した。

表 11 に植物 III 試料各部位における放射性画分の分布が示されている。

30 日間及び 52 日間栽培した植物 III 試料の各部位において、主要な放射能は硫酸塩画分に認められた。なお、別途検討した水蒸気蒸留及びアンモニア飽和溶液による捕集画分 (主として MITC として結合したイオウ) には、最高 0.15 mg/kg のごく微量の放射能が検出されたのみであった。

土壌処理後吸引により捕集された試料では、[iso-³⁵S]MITC は処理 22 日後までに 35.8~39.1% TAR が空気中に揮散した。また、トマト収穫後に各デシケーターから土壌を採取して残留放射能を分析した結果、大部分は MITC の酸化により生成した硫酸塩として存在することが示唆された。

以上のことから、[iso-³⁵S]MITC はトマトの根から未変化の MITC ではなく、硫酸塩として吸収されたものと考えられた。吸収された硫酸塩は還元されチオール体となり、最終的に含硫アミノ酸の生成に利用されるものと考えられた。(参照 2)

表 10 トマト各部位における放射能分布 (μg) #

栽培日数 ([iso- ³⁵ S]MITC 処理後日数)		8 (31)	21 (44)	30 (53)	52 (75)
植物 Ⅰ	葉	21.6 [6]	17.7 [5]	94.7 [23]	193 [36]
	茎	2.9 [1.4]	11.1 [4]	24.8 [6]	
	根	9 [8]	5.5 [5]	7.9 [8]	17.8[49]##
	合計	33.5	34.3	128	211
植物 Ⅱ	葉	50.3 [7]	99 [66]##	500 [50]	491 [9]
	茎	8.5 [1]	21.8 [5]	92.5 [6]	
	根	17.3 [5]	14.5 [5]	25.2 [8]	
	合計	76.1	135	618	491
植物 Ⅲ	花	-	-	31 [61]	9 [17]
	茎頂端	7.9 [10]	45.8 [18]	142 [13]	65 [14]
	葉	57.0 [7]	809 [66]	1,290 [32]	664[27]
	茎	83.5 [6]	84.9 [5]	175 [6]	283[8]
	根	40.3 [6]	20.8 [5]	40.0 [9]	48.2[10]
	合計	189	961	1,680	1,070

: [iso-³⁵S]MITC における ³⁵S のモル重量%より換算した値 ## : 概算値 (正確に秤量できなかったため) - : 試料なし [] : 生重量 g
植物Ⅰ : 植付時 4 週齢 植物Ⅱ : 植付時 5 週齢 植物Ⅲ : 植付時 6 週齢

表 11 植物Ⅲ試料各部位における放射性画分の分布 (%TRR)

栽培日数(日)	30 ([iso- ³⁵ S]MITC 処理後 53 日)			52 ([iso- ³⁵ S]MITC 処理後 75 日)		
放射性 画分	硫酸塩	可溶性・有 機物結合 性イオウ	不溶性・ 結合性 イオウ	硫酸塩	可溶性・有 機物結合 性イオウ	不溶性・ 結合性 イオウ
花・花柄	-	-	-	90	約 7	約 3
茎頂端	65	17	18	81	約 6	13
葉	85	11	4	72	0	28
茎	85	11	4	65	30	5
根	56	21	23	77	11	12

- : 試料なし

(2) だいこん

最大容水量の 40%に水分を調整したドイツ標準土壌 2.2 (壤質砂土) 10 kg に、[met-¹⁴C]MITC 製剤 1.07 g を処理した (土壌処理濃度 107 mg/kg)。処理土壌は 0℃まで冷却し、各 5 L 容三角フラスコに処理土壌 2 kg を入れた後、フラスコを融解して封入し、25℃の暗条件下で 45 日間培養した。培養終了後にフラスコを開封して揮発性物質を除去し、68 日間開放条件でガス抜きを行い、だいこん (品種不明) を播種して 68 日後に葉部及び根部を全て採取し、植物体内運命試

験が実施された。

葉部に認められた残留放射能濃度は 4.0 mg/kg であり、そのうちの 55%が抽出された。抽出性放射能は、TLC でのクロマトグラムから極めて極性の高い物質で構成されていると考えられた。根部における残留放射能濃度は 2.4 mg/kg であった。残留放射能について各種抽出を行ったところ、6M 塩酸による還流抽出で最も多くの放射能（約 83～95%TRR）が抽出された。また、根部放射能の天然成分における分布を検討した結果、放射能の大部分はタンパク質となったアミノ酸で構成されていることが示唆された。

処理土壤中の残留放射能を測定した結果、メタノール/アンモニア混合液及び水酸化ナトリウムによる抽出性放射能及び非抽出性放射能の合計は、プラスチック開封 32 日及び 68 日後（播種時）で約 75 mg/kg であり、開封 136 日後（採取時）には約 50 mg/kg に減少した。非抽出性の放射能は経時的に増加した。なお、播種時における土壤中の未変化の MITC 濃度は 1～2 mg/kg であった。（参照 2）

（３）トマト、レタス及びからしな

① *In vitro* 代謝試験

土壌くん蒸試験 [2. (3) ③] の対照試験群で採取したトマト（品種：First in the field）及びレタス（品種：Crival 及び Ravel RZ）の葉から作成した直径 10 mm のリーフディスクをシャーレの蒸留水 20 mL に浮かべ、[met-¹⁴C]MITC を添加して、19～22℃、恒明条件下で 48 時間培養し *in vitro* 代謝試験が実施された。

トマト及びレタスのリーフディスクにおける *in vitro* 代謝物は表 12 に示されている。

メタノール抽出性放射能の TLC による分析の結果、未変化の MITC は僅かであり、多数の極性代謝物が認められた。トマト及びレタスとも、代謝物として M01 及び M02 が 11.5～23.5%TRR 検出された。また、レタスではアスパラギン酸が認められ（12.5%TRR）、MITC の酸化分解で生成した CO₂ が固定され、L-アスパラギン酸プールに取り込まれたものと考えられた。未同定物質（36.1～47.6%TRR）は、代謝物 M01 のグリシン残基が失われた MITC の S-グルタチオン代謝物と推定され、この不安定な代謝物（中間体）がその後グルタミン酸残基を失い、より安定な代謝物 M02 へと変化したものと考えられた。

メタノール抽出残渣の塩酸加水分解物中において、共有結合付加体がトマト及びレタスでそれぞれ 2.9%TRR (0.55 mg/kg) 及び 3.0%TRR (0.40 mg/kg) 認められた。したがって、*in vitro* 条件で植物が MITC に直接暴露された場合、未変化の MITC はメタノール不溶性の高分子と結合し、共有結合付加体を形成すると考えられた。

表 12 トマト及びレタスのリーフディスクにおける *in vitro* 代謝物

代謝物		トマト		レタス	
		mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
メタノール抽出性放射能	総抽出放射能	16.1	84.9	11.2	83.6
	MITC	0.15	0.8	0.06	<0.01
	M01	2.73	14.4	3.13	23.5
	M02	4.19	22.1	1.55	11.5
	アスパラギン酸	-	-	1.68	12.5
	未同定物質	8.99	47.6	4.81	36.1
メタノール非抽出性放射能 (メタノール抽出残渣)	総非抽出性放射能	2.86	15.1	2.21	16.4
	6M HCl 加水分解後の抽出物 (#を除く)	2.05	10.8	1.48	11.0
	MITC 共有結合付加体#	0.55	2.9	0.40	3.0
	6M HCl 加水分解後の非抽出物	0.26	1.4	0.33	2.4
総放射能		18.9	100	13.4	100

- : 未検出

: 加水分解後に生成するメチルアミンを *N*-メチル-*N'*-フェニルチオウレアに誘導体化した放射能

② トマト苗の根部を介した吸収移行性

トマト苗の根部をガラスバイアル内の水 (9 mL) に浸漬させ、茎はバイアル内のシリコン潤滑油に埋め込んで根部培地からの揮発性物質による汚染を避けた。[met-¹⁴C]MITC を根部培地濃度 0.34 mg/L となるように処理し、葉部放射能を処理後 48 時間まで経時的に測定した。

その結果、トマト苗葉部の放射能は経時的に増加し、浸漬終了時の残留値は約 3.1 mg/kg であった。浸漬終了時の葉部放射能の 95.7%TRR が抽出されたが、未変化の MITC、代謝物 M01 及び M02 は認められず、抽出放射能は未同定の極性成分で構成されていた。

③ 土壌くん蒸試験

ガラス製培養チャンバーに砂壤土を層長 30 cm となるように充填した後、[met-¹⁴C]MITC 製剤を土壌中の有効成分濃度 11.1 mg/kg となるように処理して覆土した。密栓した容器全体を銀箔で覆い、19±1℃で土壌を 7 日間くん蒸 (培養) した。

くん蒸後、ガス抜き処理として培養チャンバーの空気吸気口及び排気口を開放し、水分及び二酸化炭素を除去した空気を計 28 日間通気させた。排気口には揮発性物質を捕集する捕集液を接続した。ガス抜きは計 28 日間で終了した。

土壌くん蒸試験における試験群の構成は表 13 に示されている。

表 13 土壌くん蒸試験における試験群の構成

試験群	供試作物		栽培条件（ガラス温室栽培）	植物採取日	採取部位
くん蒸土壌 での 栽 培 試 験	からしな種子		試験容器内のくん蒸土壌に 作物を播種又は植付け	播種後 36 日（試験 36 日）	茎葉
	レタス種子			播種後 36、43、50、57、70 日	茎葉
	ト マ ト 苗	2 葉期		植付け後 36 日（試験 36 日）	茎葉
		4 葉期	播種又は植付け後 36 日に植 物を採取したくん蒸土壌を 混合し、4 葉期苗を植付け	4 葉期苗植付け後 128 日 （試験 164 日）	茎葉、果実
くん蒸土壌 からの 揮発性物質 暴 露 試 験		2 葉期	無処理土壌に 2 葉期苗を植 付け、くん蒸土壌と同一タ ンク内に設置、栽培	植付け後 36 日（試験 36 日）	茎葉
対 照 試 験	からしな種子		無処理土壌に供試作物を播 種又は植付け	播種後 36 日（試験 36 日）	茎葉
	レタス種子	播種後 36 日（試験 36 日）		茎葉	
		播種後 70 日（試験 70 日）			
		植付け後 36 日（試験 36 日）			
	トマト苗 （2 葉期）			成熟期	茎葉、果実

a. ガス抜き後のくん蒸土壌中放射能

ガス抜き後のくん蒸土壌中放射能は表 14 に示されている。

ガス抜き直後に作付け（播種又は植付け）を行った試験 0 日では、くん蒸土壌に約 6.4 mg/kg の放射能が認められたが、未変化の MITC は 0.090 mg/kg (1.4% TAR) に過ぎず、大部分は土壌有機画分への結合残留物であった。

試験 36 日及び 164 日後では、無機化及び $^{14}\text{CO}_2$ の生成（放出）が進行したことにより、土壌中放射能はそれぞれ約 1.7 mg/kg 及び約 1.3 mg/kg となった。土壌中に未変化の MITC は認められず、試験 0 日と同様に結合残留物が総残留放射能の主成分であった。

くん蒸土壌からの揮発性物質は、ガス抜き期間中で累計 20.3% TAR が放出され、内訳は $^{14}\text{CO}_2$ が 5.6% TAR、MITC ではない単一有機化合物が 14.7% TAR であった。播種又は植付け後は無機化が促進され、試験 36 日の時点で累計 56.0% TAR が揮発性放射能として回収され、その内訳は $^{14}\text{CO}_2$ が 39.1% TAR、有機物が 16.9% TAR であった。播種又は植付け後に放出された未変化の MITC は認められなかった。

表 14 ガス抜き後のくん蒸土壌中放射能

ガス抜き後経過日数 (作付け後日数)		メタノール画分		メタノール /水/ アンモニア 画分	結合 残留物	総残留 放射能	%TAR
		画分中 総放射能	未変化 MITC				
0 (試験 0 日)	mg/kg	0.318	0.090	NA	6.04	6.36	54.7
	%TRR	5.0	1.4 [#]	NA	95.0	100	
36 (試験 36 日)	mg/kg	0.102	ND	0.068	1.52	1.69	NA
	%TRR	6.1	ND	4.0	89.9	100	

164 (試験 164 日)	mg/kg	0.014	ND	0.025	1.22	1.26	11.8
	%TRR	1.1	ND	2.0	90.9	100	

: 未変化 MITC のみ%TAR を示す ND : 検出されず NA : 未測定

b. 植物体内の残留放射能

植物体内における残留放射能は表 15 に示されている。

くん蒸土壌での播種又は植付け 36 日後の残留放射能は、レタス茎葉で約 1.3 mg/kg と低かったが、からしな茎葉及びトマト茎葉ではそれぞれ約 3.3 mg/kg 及び 2.9 mg/kg であった。レタス茎葉における放射能残留は経時的に減少した。

トマト茎葉では、栽培環境により残留放射能に差が認められた。茎葉の残留放射能は、土壌中放射能及び土壌からの揮発性放射能に暴露させた場合（くん蒸土壌での栽培）約 2.9 mg/kg であったが、くん蒸土壌からの揮発性物質のみに暴露させた場合には約 4.8 mg/kg と高かった。この栽培環境による差から、揮発性物質の吸収（同化）が植物における主な吸収経路であると考えられ、土壌くん蒸後に生成した $^{14}\text{CO}_2$ が植物体内放射能の主要な供給源であることが示唆された。

表 15 植物体内における残留放射能 (mg/kg)

播種（植付）後経過日数	からしな（茎葉）		レタス（茎葉）		トマト					
	対照試験	くん蒸土壌での栽培試験	対照試験	くん蒸土壌での栽培試験	対照試験		くん蒸土壌での栽培試験		くん蒸土壌からの揮発性物質暴露試験	
					茎葉	果実	茎葉	果実	茎葉	果実
36 日	0.007	3.29	0.004	1.27	0.002	-	2.91	-	4.83	-
50 日	-	-	-	0.554	-	-	-	-	-	-
70 日	-	-	0.003	0.189	-	-	-	-	-	-
成熟期	-	-	-	-	0.003	0.002	-	-	-	-
128 日#	-	-	-	-	-	-	0.227	0.033	-	-

- : 測定せず # : 試験第 36 日（ガス抜き後第 36 日）にトマト 4 葉期苗を植付

c. トマト及びレタスにおける代謝物分析

播種又は植付け 36 日後（試験第 36 日）に採取したトマト及びレタス茎葉では、くん蒸土壌での栽培試験で 41.5%TRR（トマト茎葉）～54.7%TRR（レタス茎葉）、くん蒸土壌からの揮発物質暴露試験で 32.8%TRR（トマト茎葉）がそれぞれメタノール抽出されたが、抽出放射能には未変化の MITC 及び代謝物 M01 又は M02 は認められず、未変化の MITC は植物体マトリックスに取り込まれなかったと考えられた。

メタノール抽出残渣の加水分解後、メタノール不溶性の高分子共有結合付加体がトマトの茎葉で 0.026 mg/kg、果実で 0.0003 mg/kg（くん蒸土壌での栽培試験）及び茎葉で 0.083 mg/kg（くん蒸土壌からの揮発性物質暴露試験）認められたが、

この値は *in vitro* 代謝試験 [2. (3)①] で MITC を直接リーフディスクに暴露させた値と比較して低かった。また、栽培期間に MITC の土壌からの放出がなかったことから、揮発性物質暴露試験の値は未変化の MITC ではなくその揮発性分解物に起因すると考えられた。

d. レタス呼吸試験

70 日間に渡ってくん蒸土壌で栽培したレタス茎葉は暗所で $^{14}\text{CO}_2$ を放出した。48 時間の呼吸試験期間中、4.4%TRR が $^{14}\text{CO}_2$ として放出され、揮発性物質としての放出は 0.4%TRR であった。[met- ^{14}C]MITC に由来する放射能は、炭水化物として植物体の炭素プールに存在していると考えられた。

e. 残留放射能の特徴付け

In vitro 代謝試験 [2. (3)①] において [met- ^{14}C]MITC に 48 時間暴露させたトマトリーフディスクの生化学的分画では、放射能の大部分が低分子量可溶性画分に存在した。一方、植付け 36 日後に採取したトマト茎葉（くん蒸土壌での栽培試験）では可溶性画分及び不溶性画分に同程度分布し、可溶性画分の放射能は糖で構成される中性画分に、不溶性画分の放射能は水溶性多糖類画分に多く存在していた。

くん蒸土壌で栽培したレタス及びトマト茎葉並びにくん蒸土壌からの揮発性物質に暴露させたトマト茎葉の残留放射能が TLE 及び TLC で分析された。

表 16 に可溶性低分子画分における放射性成分が示されている。

レタス茎葉では放射性グルタミン酸、トマト茎葉では放射性グルタミン酸及びアスパラギン酸が同定された。

表 16 可溶性低分子画分における放射性成分

試験		くん蒸土壌での栽培試験		くん蒸土壌からの揮発性物質暴露試験	
植物部位		レタス茎葉		トマト茎葉	
播種又は植付後日数		播種 36 日後	播種 43 日後	植付 36 日後	
グルタミン酸	mg/kg	0.31	微量	0.058	0.043
	%TAR	44.1	7	4.8	2.7
アスパラギン酸	mg/kg	-	-	0.065	0.016
	%TAR	-	-	5.4	1.0

-: 検出されず

以上のことから、くん蒸土壌で栽培した植物体での残留成分は、天然物質、特に炭水化物及びアミノ酸（アスパラギン酸及びグルタミン酸）で構成され、植物炭素プール及びアミノ酸プールに取り込まれると考えられた。（参照 2）

3. 土壤中運命試験

(1) 好氣的土壤中運命試験

砂壤土（ドイツ）を最大容水量の 40%に調製し、インキュベーションフラスコに移して密栓、4℃で 3 日間保管した後、[met-¹⁴C]MITC のエタノール溶液をシリリングにて 104 mg/kg 土壌となるように処理し、フラスコに揮発性物質の捕集装置を接続し、22±2℃の暗所で最長 14 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。

好氣的土壌における放射能分布は表 17 に、捕集液及び土壌抽出物における放射性成分は表 18 に示されている。

土壌から抽出される放射能は、処理 0 日後の 94.0%TAR から処理 10 日後には 0.10%TAR と急速に減少した。これに対し、処理 1 日後には揮発性物質として各捕集液中に認められる放射能が 71.7%TAR 認められた。捕集液中の放射能の大部分は、ベンジルアミントラップに認められた。また、CO₂は処理 7 日後に最高値 4.96%TAR を示した後、約 4%TAR の水準で推移した。

ベンジルアミン捕集液及びソックスレー抽出物中の放射性成分は、いずれも未変化の MITC であった。エタノール及び水抽出物中の放射能の大部分は未変化の MITC であり、未知成分の U1 及び U2 が認められたが、これらは標識体の不純物と考えられた。

好氣的土壌中における未変化の MITC の半減期は 0.3 日と算出された。MITC の分解物は CO₂のみであった。（参照 2）

表 17 好氣的土壌における放射能分布（%TAR）

経過 日 数	捕集液中の放射能					土壌抽出物中の放射能				結合 残留	合計
	ベンジル アミン ¹⁾	水酸化 カリウム ²⁾	硫酸	エチレン グ リコール	計	エタノール	水	ソックスレー	計		
0	ND	ND	ND	ND	-	73.6	11.6	8.67	94.0	1.33	95.3
1	71.7	0.02	ND	ND	71.7	7.70	2.11	5.82	15.6	4.81	92.2
3	85.9	0.57	ND	ND	86.5	0.51	0.81	1.70	3.02	5.80	95.3
7	91.3	4.96	ND	0.02	96.2	-	0.62	0.65	1.27	3.55	101
10	80.2	3.75	ND	ND	84.0	0.10	-	NA	0.10	6.45	90.5
14	84.8	4.00	ND	ND	88.8	NA	NA	NA	-	NA	88.8

¹⁾：高揮発性の MITC を無揮発性の N-ベンジル-N'-メチルチオ尿素に変換 ²⁾：CO₂捕集
ND：検出限界（0.01%）以下 NA：未分析 -：未検出又は算定不能

表 18 捕集液及び土壌抽出物における放射性成分 (%TAR)

試料		ベンジルアミン捕集液	エタノール抽出物			水抽出物			ソックスレー抽出物	合計
放射性成分		MITC	MITC	U1	U2	MITC	U1	U2	MITC	MITC
経過 日数	0	-	69.4	0.55	1.15	11.2	0.25	0.15	8.65	89.3
	1	71.7	5.55	0.65	0.60	1.55	0.30	0.15	5.80	84.6
	2	65.9	3.55	0.20	0.20	1.10	0.40	<0.10	4.40	75.0
	4	95.4	<0.10	<0.10	<0.10	<0.10	0.20	-	0.95	96.3
	7	91.3	-	-	-	-	-	-	0.65	91.9

U1、U2：未知成分 -：未分析

(2) 土壌吸着試験

4 種類の国内土壌 [埴壌土 (北海道)、埴壌土 (福島)、砂質埴壌土 (岡山) 及び砂土 (宮崎)] に MITC を添加して、土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_F^{ads} は 0.32~0.68、有機炭素含有率により補正した吸着係数 $K_F^{\text{ads}}_{\text{OC}}$ は 27~46 と算出された。(参照 2)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験①

pH 5.0 (酢酸緩衝液)、pH 7.0 (リン酸緩衝液) 及び pH 9.0 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に、[met- ^{14}C]MITC を 76.4 $\mu\text{g/mL}$ となるように添加した後、25 $\pm 0.1^\circ\text{C}$ の暗所で培養し、経時的に試験溶液を採取して加水分解試験が実施された。

各試験溶液における加水分解物の経時的推移は表 19 に示されている。

いずれの試験溶液においても主な分解物は M05 であった。また、pH 9.0 においては分解物 M06 が検出された。未変化の MITC は、推定半減期が pH 5.0 で 85 時間、pH 7.0 で 490 時間、pH 9.0 で 110 時間であった。(参照 2)

表 19 各試験溶液における加水分解物の経時的推移 (%TAR)

緩衝液 pH		5.0			7.0			9.0		
時間(hr)		0.16	76.2	338	0.75	268	792	0.25	96.6	313
MITC		94.5	44.5	5.6	96.6	68.1	30.8	94.6	37.7	12.2
分解物	M05	3.9	47.3	83.0	3.2	16.8	49.3	0.8	24.9	49.2
	M06	-	-	-	-	-	-	0.9	24.8	23.3
	その他	0.7	1.7	1.1	0.2	2.2	2.5	0.4	3.5	1.8
カラム吸着		0.9	2.7	5.7	-	5.1	1.1	3.3	5.9	8.4
合計		100	96.2	95.4	100	92.2	83.7	100	96.8	94.9

-：検出されず

(2) 加水分解試験②

pH 4.0（酢酸緩衝液）、pH 7.0（リン酸緩衝液）及び pH 9.0（ホウ酸緩衝液）の各緩衝液を用いて、非標識 MITC が 50.0 µg/mL となるように滅菌試験溶液を調製した後、25 及び 35℃の暗所でインキュベートし、経時的に試験溶液を採取して加水分解試験が実施された。

MITC の加水分解速度定数及び推定半減期は表 20 に示されている。

MITC は 25℃の各 pH において約 7～70 日の半減期で加水分解された。35℃ではいずれの pH でも半減期は短くなり、温度の影響を受けることが示唆された。（参照 7）

表 20 MITC の加水分解速度定数及び推定半減期

pH	試験温度 (℃)	加水分解速度定数 (時間 ⁻¹)	推定半減期 (日)
4.0	25	4.82×10^{-4}	60.0
	35	1.57×10^{-3}	18.4
7.0	25	4.14×10^{-4}	69.8
	35	1.46×10^{-3}	19.8
9.0	25	4.20×10^{-3}	6.87
	35	1.59×10^{-2}	1.81

(3) 水中光分解試験①

滅菌蒸留水及び滅菌自然水〔池水（米国）〕に、[met-¹⁴C]MITC を 5 µg/mL となるように添加した後、最長 10 日間、25±2℃でキセノンランプを用いた光源（光強度：29.7 W/m²、測定波長：フィルターにより 290 nm より短波長の光をカット）を照射して水中光分解試験が実施された。なお、光照射区とともに対照として非照射区が設定された。

各試験系における分解物の経時的推移が表 21 に、MITC の光分解速度が表 22 に示されている。

滅菌蒸留水及び滅菌自然水における MITC は、光照射 10 日後にそれぞれ 69.6%TAR 及び 75.3%TAR に減少した。滅菌蒸留水及び滅菌自然水とも主要光分解物として M05 が認められ、その生成量は経時的に緩やかに増加した。ほか、光照射において分解物はほとんど認められなかった。暗対照試料における分解物は認められなかった。

MITC の推定半減期は、蒸留水で 18.7 日（東京春期太陽光換算：71.4 日）及び自然水で 24.9 日（東京春期太陽光換算：95.1 日）であった。（参照 2）

表 21 各試験系における分解物の経時的推移 (%TAR)

試験系		経過時間 (日)	MITC	M05	未同定分解物	計
照射 試料	滅菌蒸留 水	0	100	ND	ND	100
		2	94.1	5.0	ND	99.1
		6	79.1	18.9	0.7	98.7
		10	69.6	29.9	1.7	101
	滅菌自然 水	0	99.0	ND	ND	99.0
		2	94.4	3.8	ND	98.2
		6	82.5	15.6	1.4	99.5
		10	75.3	22.5	3.0	101
暗対 照試料	滅菌蒸留 水	0	100	ND	ND	100
		6	99.4	ND	ND	99.4
		10	98.7	ND	ND	98.7
	滅菌自然 水	0	99.0	ND	ND	99.0
		6	101	ND	ND	101
		10	101	ND	ND	101

ND : 検出されず

表 22 MITC の光分解速度

試験系	DT ₅₀ (日)		DT ₉₀ (日)	
	光照射	春期太陽光 (東京、4～6 月)	光照射	春期太陽光 (東京、4～6 月)
蒸留水	18.7	71.4	62.2	238
自然水	24.9	95.1	82.8	316

(4) 水中光分解試験②

滅菌自然水〔河川水（茨城）〕及び滅菌蒸留水に、MITC を 5 µg/mL となるように添加した後、14 日間、平均 25.0℃でキセノン光（光強度：37.0 W/m²、測定波長：290 nm より短波長の光をカット）を照射して水中光分解試験が実施された。

表 23 に MITC の推定半減期が示されている。

MITC は河川水中では緩やかに光分解されることが示唆された。（参照 7）

表 23 MITC の推定半減期

試験系		推定半減期 (日)
河川水	光照射	28.1
	暗所対照	42.0
蒸留水	光照射	60.8
	暗所対照	64.2

5. 土壌残留試験

火山灰土壌土（茨城）及び沖積砂土壌土（兵庫）を用いて、MITC を分析対象化合物とした土壌残留試験（ほ場・容器内）が実施された。結果は表 24 に示されている。（参照 2）

表 24 土壌残留試験成績

試験	処理量	土壌	推定半減期
			MITC
ほ場 試験	120 kg ai/ha [#] (MITC 換算量： 110 kg/ha) 土壌注入 1 回処理 (7 日後ガス抜き)	火山灰土・壤土	35.7 日
		沖積土・砂壤土	48.6 日
容器 内 試験	112 mg/kg	火山灰土・壤土	3.5 時間
		沖積土砂壤土	4 時間
	95 mg/kg	火山灰土・壤土	11.5 時間
		沖積土・砂壤土	2.5 時間

[#]：油剤（30.0%）を使用した。

6. 作物残留試験

国内において野菜等を用いて、MITC 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。MITC の最大残留値は、処理 197 日後に収穫されたやまのいも（塊茎）の 0.062 mg/kg であった。（参照 2）

7. 一般薬理試験

MITC のマウス、モルモット、ウサギ及びネコを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 25 に示されている。（参照 2）

表 25 一般薬理試験

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	一般症状	ddY マウス (Irwin 法)	雄 5 匹	0、10、30、 100 (経口)	10	30	30 mg/kg 体重以上で反応性・反射の亢進、過敏等 100 mg/kg 体重で体温低下、摂食不良、腹臥姿勢、異常行動・歩行、呼吸不整、立毛、苦悶反応、振戦等 100 mg/kg 体重で死亡例（4 例）
		日本白色種 ウサギ [#]			10	30	30 mg/kg 体重以上で体温低下、姿勢異常、呼吸促進 100 mg/kg 体重で自発運動・反応性減少、粗大呼吸、筋弛緩、血色不良、流涙、虹彩赤化 100 mg/kg 体重で死亡例（全例）
自律神経・平滑筋系	摘出回腸の自動運動に対する作用	日本白色種 ウサギ	雄 3 匹	3.8×10^{-8} 3.8×10^{-7} 3.8×10^{-6} 3.8×10^{-5} g/mL (添加)	3.8×10^{-8} g/mL	3.8×10^{-7} g/mL	回腸の収縮抑制
	摘出回腸のアゴニスト収縮に対する作用	Hartley モルモット	雄 5 匹	3.8×10^{-7} 3.8×10^{-6} 3.8×10^{-5} g/mL (添加)	アセチルコリン収縮		アセチルコリン収縮：軽度抑制 ヒスタミン収縮：影響なし 塩化バリウム収縮：抑制、後に亢進傾向
					3.8×10^{-6}	3.8×10^{-5}	
					ヒスタミン収縮		
					3.8×10^{-5}	-	
塩化バリウム収縮							
3.8×10^{-6}	3.8×10^{-5}						
炭末輸送能に対する作用	ddY マウス	雄 10 匹	0、10、30、 100 (経口)	30	100	炭末輸送能の抑制	

血液	血液凝固に及ぼす影響	ddY マウス	雄 6 匹	0、10、30、100 (経口)	100	-	影響なし
	溶血に及ぼす影響	日本白色種 ウサギ	雄 3 匹	76、760、7,600 (<i>in vitro</i>)	760	7,600	溶血
呼吸・循環器系	呼吸数 血圧 心拍数 心電図	雑種 ネコ (麻酔下)	雄 3 匹	100 (経口)	-	100	血圧：一過性に上昇し、その後下降 心電図：QRS 電位低下 呼吸数：減少 心拍数：90 分後まで増加、124～127 分後に呼吸停止の後死亡

注) 経口投与に使用した溶媒：ゴマ油

-：最大無作用量又は最小作用量は設定されず

#：10 mg/kg 体重で一過性の体温低下（1 例のみ）が認められたが毒性影響ではないと判断した。

8. 急性毒性試験

MITC 原体のラット及びマウスを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 26 に示されている。（参照 2、4、5、7）

表 26 急性毒性試験概要（原体）

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	Donryu ラット 雄 10 匹	175		活動性亢進、流涙、鼻汁が著明 高用量群で多数例に痙攣及び眼出血 133 mg/kg 体重以上で死亡例
経口	Donryu ラット 雌 10 匹		72	腹ばい及び摂餌量減少 63 mg/kg 体重以上で死亡例
経口	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	約 163	約 147	雌雄で呼吸困難、鎮静、よろめき歩行、不全麻痺、攣縮、立毛、脱水症状、流涎及び一般状態の悪化、体重増加抑制 剖検所見において、雌雄の死亡動物で全身性うっ血 生存動物では、68.1 mg/kg 体重で前胃に軽度の腹腔内癒着、100 及び 147 mg/kg 体重で前胃壁の肥厚及び腹腔内癒着 雌雄：147 mg/kg 体重以上で死亡例
経口	dd マウス 雄 10 匹	90		活動性亢進、流涙、鼻汁、痙攣及び眼出血

				59 mg/kg 体重以上で死亡例
経口	dd マウス 雌 10 匹		104	腹ばい 83 mg/kg 体重以上で死亡例
経口	NMRI マウス 雌雄各 5 匹	約 120	約 100	雌雄で呼吸困難、鎮静、異常姿勢、 よろめき歩行、振戦、攣縮、立毛及 び一般状態の悪化 さらに雄で痙性歩行、雌で不全麻痺 及び脱水症状 剖検所見において、雌雄の死亡動物 で全身性うっ血 生存動物では、100 mg/kg 体重（雄 4 例、雌 3 例）で胃腸管、脾臓及び 腹膜の腹腔内癒着 雌雄：100 mg/kg 体重以上で死亡例
経皮	Donryu ラット 雄 10 匹	2,780		活動性亢進、流涙、流涎、角膜の白 濁及び眼出血 2,123 mg/kg 体重以上で死亡例
経皮	dd マウス 雄 10 匹	1,870		活動性亢進、流涙、流涎、角膜の白 濁及び眼出血 1,118 mg/kg 体重以上で死亡例
経皮	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	約 1,000	1,930	雌雄で呼吸困難、鎮静、よろめき歩 行、振戦及び一般状態の悪化 剖検所見において、死亡動物に全身 性うっ血及び腺胃に出血性潰瘍 投与部位に紅斑、浮腫及び痂皮形成 雌雄：1,000 mg/kg 体重以上で死亡 例
腹腔内	Donryu ラット 雌雄各 10 匹	54	56	活動低下、腹ばい、ケージ内動き回 り、強直性痙攣及び流涎 雌雄：48 mg/kg 体重以上で死亡例
腹腔内	dd マウス 雌雄各 10 匹	82	89	活動低下、ケージ内動き回り、強直 性痙攣、流涎及び流涙 雌雄：70 mg/kg 体重以上で死亡例
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		活動亢進の後、眼刺激、呼吸困難、 活動低下、痙攣及び体重減少、軽～ 中度の肺うっ血、肺出血域及び肝性 変化、胃及び小腸のガス膨満及び肺 比重量増加（死亡動物） 雌雄：1.5 mg/L 以上で死亡例
		1.9	1.9	

注) 経口、皮下及び腹腔内投与：オリーブ油に溶解して投与。経皮投与：キシレンに溶解して刈り毛した背部皮膚に塗布。吸入投与：検体蒸気（濃度 0.6～3.1 mg/L）により 1 時間全身暴露。
/: 該当なし

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

ウサギ（系統不明）を用いた眼刺激性試験が実施された。その結果、眼に対する刺激性が認められた。

NZW ウサギを用いた皮膚刺激性試験が実施された。その結果、皮膚に対する強

い刺激性が認められた。

Pirbright White 及び Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施され、弱い皮膚感作性が認められた。また、Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施された結果、強い紅斑及び浮腫が全例に認められ、感作性は陽性であった。(参照 2、4、5)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①

Wistar ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた強制経口 (原体 : 0、2、10 及び 40 mg/kg 体重/日) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

本試験において、10 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で前胃壁肥厚等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2、4、5)

表 27 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
40 mg/kg 体重/日	・運動抑制 (投与 3 週以降) ・死亡 (4 例 : 投与 5 週以降) ・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・Neu 増加 ・Lym 減少 ・副腎絶対及び比重量²増加 ・前胃穿孔性潰瘍	・運動抑制 (投与 3 週以降) ・死亡 (4 例 : 投与 5 週以降) ・体重増加抑制 ・Alb 及び ChE 減少 ・前胃穿孔性潰瘍
10 mg/kg 体重/日以上	・Glu 増加 ・前胃壁肥厚^{a)} ・肝中心静脈及び小葉間血管周囲の小円形細胞浸潤	・肝中心静脈及び小葉間血管周囲の小円形細胞浸潤 ・前胃壁肥厚^{a)}
2 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

^{a)} : 粘膜上皮及び角化層の過形成を特徴とする。

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ②

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた強制経口 (原体 : 0、5、10 及び 20 mg/kg 体重/日) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

本試験において、20 mg/kg 体重/日投与群の雄で WBC 及び Neu 増加等、同投与群の雌で肝うっ血が認められたので、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、4、5)

² 体重比重量を比重量という (以下同じ。)

表 28 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
20 mg/kg 体重/日	・ WBC 及び Neu 増加 ・ Lym 減少 ・ 肝細胞脂肪変性（小葉中間帯から小葉中心）[#]	・ 肝うっ血[#]
10 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[#]：統計検定が実施されたか不明であるが、検体投与の影響と判断した。

（３）90 日間亜急性毒性試験（マウス）①

dd マウス（一群雌雄各 12 匹）を用いた強制経口（原体：0、1、5 及び 20 mg/kg 体重/日）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 29 に示されている。

本試験において、5 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で肝細胞脂肪変性等が、雌で肝出血等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、4、5）

表 29 90 日間亜急性毒性試験（マウス）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
20 mg/kg 体重/日	・ BUN 減少 ・ 前胃肥厚^{#、a)}	・ WBC 減少 ・ 尿タンパク増加 ・ 前胃肥厚^{#、a)} ・ 肝細胞核大小不同[#]
5 mg/kg 体重/日以上	・ ChE 減少 ・ 肝小円形細胞浸潤（小葉中心性及び門脈周囲性）[#] ・ 精巣精子形成異常[#] ・ 肝細胞脂肪変性[#]	・ ALT 増加 ・ BUN 減少 ・ ChE 減少 ・ 肝小円形細胞浸潤（小葉中心性及び門脈周囲性）[#] ・ 肝出血[#] ・ 卵巣絶対及び比重量減少
1 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

[#]：統計学的検定が実施されたか不明であるが、検体投与の影響と判断した。

^{a)}：粘膜上皮及び角化層の過形成を特徴とする。

（４）90 日間亜急性毒性試験（マウス）②

dd マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた強制経口（原体：0、2.5、5 及び 10 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。

本試験において、10 mg/kg 体重/日投与群の雄で WBC 及び Neu の増加並びに Lym の減少が認められ、雌では検体投与の影響は認められなかったので、無毒性量は雄で 5 mg/kg 体重/日、雌で本試験の最高用量 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、4、5）

(5) 90日間亜急性毒性試験（マウス）③

ddY マウス（一群雌雄各 12 匹）を用いた強制経口（原体：0、0.35、0.5、0.7 及び 1 mg/kg 体重/日）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 30 に示されている。

本試験において、1 mg/kg 体重/日投与群の雄及び 0.7 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雄で 0.7 mg/kg 体重/日、雌で 0.5 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、4、5）

表 30 90 日間亜急性毒性試験（マウス）③で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1 mg/kg 体重/日	・ Glu 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加	・ WBC 及び Neu 増加 ・ 脾絶対及び比重量減少
0.7 mg/kg 体重/日以上	0.7 mg/kg 体重/日以下	・ 肝絶対及び比重量増加
0.5 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(6) 90日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた強制経口（原体：0、0.04、0.4 及び 2.0 mg/kg 体重/日）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 31 に示されている。

0.4 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で認められた肝細胞空胞化及び脂肪変性並びに胸腺退縮については、検体投与の影響である可能性が考えられるものの、同投与量で実施された 1 年間慢性毒性試験（イヌ）[11. (1)] における結果を総合的に勘案し、毒性影響ではないと判断した。

本試験において、2.0 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で肝細胞空胞化及び門脈周囲の脂肪変性等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 0.4 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、4、5、6）

表 31 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
2.0 mg/kg 体重/日	・ 嘔吐（発現時期不明）及び唾液分泌亢進（投与 7 週以降） ・ 肝細胞空胞化及び脂肪変性（門脈周囲） ・ 胸腺退縮	・ 嘔吐（発現時期不明）及び唾液分泌亢進（投与 7 週以降） ・ 体重増加抑制傾向 ・ 肝細胞空胞化及び脂肪変性（門脈周囲） ・ 胸腺退縮
0.4 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(7) 90日間亜急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた強制経口（原体：0、2、8 及び 32 mg/kg 体重/日）投与による 90 日間亜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 32 に示されている。

本試験において、8 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で前胃粘膜肥厚等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2 mg/kg 体重/日と考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。（参照 2）

表 32 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
32 mg/kg 体重/日	・死亡（1 例：投与 29 日）# ・流涎（投与 8 日以降） ・体重増加抑制及び摂餌量減少## ・自発運動量減少 ・腹腔内器官の癒着	・死亡（1 例：投与 45 日）# ・流涎（投与 10 日以降） ・体重増加抑制##及び摂餌量減少## ・自発運動量減少 ・前胃粘膜表面粗造 ・腹腔内器官の癒着
8 mg/kg 体重/日以上	・前胃粘膜肥厚及び表面粗造	・前胃粘膜肥厚
2 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

#：腹腔内器官の癒着、前胃粘膜肥厚、胸水を伴う肺病変（暗赤色化又は多巣性微細黄白色斑）がみられ、これらの変化が死因と考えられた。

##：投与 4 及び 8 日後のみに統計学的有意あり。

（8）90 日間亜急性吸入毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた吸入（原体：0、3.16、30.7、137 µg/L、1 日 4 時間/週 5 日鼻部暴露）暴露による 90 日間亜急性吸入毒性試験が実施された。

本試験において、137 µg/L 暴露群の雌雄で暴露中の流涎増加、鼻汁、感情鈍麻等の中毒症状並びに体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められたので、無毒性量は雌雄とも 30.7 µg/L であると考えられた。（参照 2、4、5）

（9）1 か月間亜急性経皮毒性試験（ラット）①

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた経皮（原体：0、120、240 及び 480 mg/kg 体重/日）投与による 1 か月間亜急性経皮毒性試験が実施された。

本試験において、全ての投与群の雌雄で胸腺絶対及び比重量減少、塗布部位皮膚の角化亢進、上皮過形成、潰瘍及び皮下の肉芽が認められ、高用量になるほど潰瘍形成が顕著となった。また、雄の全投与群で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雌雄とも 120 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。（参照 2、5）

（10）1 か月間亜急性経皮毒性試験（ラット）②

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた経皮（原体：0、1、10 及び 100 mg/kg 体重/日）投与による 1 か月間亜急性経皮毒性試験が実施された。

塗布部位の皮膚において、1 及び 10 mg/kg 体重/日投与群で刺激作用（剥離及

び紅斑) が、100 mg/kg 体重/日投与群で重篤な壊死が観察された。一般毒性では、100 mg/kg 体重/日投与群で摂餌量減少及び体重増加抑制並びに ChE 減少が、10 mg/kg 体重/日以上投与群で LDH 増加が、1 mg/kg 体重/日以上投与群で用量増加に伴った Alb 増加及び散発的な軽度の肝臓病変が認められたので、無毒性量は 1 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。(参照 5)

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 6 頭) を用いた強制経口 (原体 : 0、0.04、0.4 及び 2.0 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。

各投与群で認められた毒性所見は表 33 に示されている。

本試験において、2.0 mg/kg 体重/日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 0.4 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2)

表 33 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
2.0 mg/kg 体重/日	・ PLT 増加 APTT 延長 ・ 肝絶対及び比[#]重量増加 ・ 肝細胞脂肪変性 (門脈周囲) (1 例)	・ 肝絶対及び比重量増加 [#]
0.4 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[#] : 統計学的有意差はないが投与の影響と考えられた。

(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

SD ラット [主群 : 一群雌雄各 60 匹、衛星群 : 一群雌雄各 10 匹 (投与 53 週及び 4 週休薬後の 57 週に雌雄各 5 匹を中間と殺) を用いた飲水 [原体 : 0、2、10 及び 50 ppm (衛星群 : 0 及び 50 ppm) : 平均検体摂取量は表 34 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 34 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		2 ppm	10 ppm	50 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.104	0.514	2.33
	雌	0.149	0.746	3.43

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、50 ppm 投与群の雄で体重増加抑制 (試験終了時) がみられ、雌では投与による影響は認められなかったので、無毒性量は雄で 10 ppm (0.514 mg/kg 体重/日)、雌で本試験の最高用量 50 ppm (3.43 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、4～6）

（3）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）

ICR マウス〔主群：一群雌雄各 58 匹、衛星群：一群雌雄各 12 匹（投与 26 週及び 52 週に雌雄各 6 匹を中間と殺）〕を用いた飲水（原体：0、5、20、80 及び 200 ppm：平均検体摂取量は表 35 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 35 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		5 ppm	20 ppm	80 ppm	200 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.82	3.30	11.8	25.7
	雌	0.91	3.66	13.0	29.0

各投与群で認められた毒性所見は表 36 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、80 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制等が、同投与群の雌で下垂体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 20 ppm（雄：3.30 mg/kg 体重/日、雌：3.66 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、4～6）

表 36 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
200 ppm	・ RBC 減少 ・ 網状赤血球増加 ・ 脾及び下垂体絶対及び比重量増加	・ 体重増加抑制 ・ 甲状腺及び副腎絶対及び比重量増加
80 ppm 以上	・ 立毛、被毛光沢欠如[#] ・ 体重増加抑制 ・ Lym 減少 ・ Neu（分葉核）増加 ・ 甲状腺絶対及び比重量増加	・ 立毛、被毛光沢欠如[#] ・ 下垂体絶対及び比重量増加
20 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[#]：80 ppm 及び 200 ppm 投与群の雌雄とも投与 30 日頃より発現

1 2. 生殖発生毒性試験

（1）3 世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雄 10 匹、雌 20 匹）を用いた強制経口（原体：0、1、3、10 及び 30 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与による 3 世代繁殖試験が実施された。30 mg/kg 体重/日投与群は強い毒性が認められたため、試験開始 5 週間後に中止し、新たに 1 mg/kg 体重/日投与群が設定された。

本試験において、親動物では全ての検体投与群の雌雄で前胃の病変（棘細胞症及び過角化症）が認められた。児動物では検体投与に関連する影響は認められなかった。無毒性量は親動物で雌雄とも 1 mg/kg 体重/日未満、児動物では雌雄とも本試験の最高用量 10 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、4、5）

（2）2 世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた飲水（原体：0、2、10 及び 50 ppm：平均検体摂取量は表 37 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 37 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			2 ppm	10 ppm	50 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	0.16	0.76	3.58
		雌	0.21	1.01	4.76
	F ₁ 世代	雄	0.15	0.71	3.40
		雌	0.19	0.87	4.22

本試験において、親動物では P 世代 50 ppm 投与群の雌で下垂体絶対及び比重量の増加が、F₁ 世代 50 ppm 投与群の雄で体重増加抑制が認められ、児動物では投与検体による影響は認められなかった。無毒性量は親動物で 10 ppm（P：雄 0.76 mg/kg 体重/日、雌 1.01 mg/kg 体重/日、F₁：雄 0.71 mg/kg 体重/日、雌 0.87 mg/kg 体重/日）、児動物で本試験の最高用量 50 ppm（P：雄 3.58 mg/kg 体重/日、雌 4.76 mg/kg 体重/日、F₁：雄 3.40 mg/kg 体重/日、雌 4.22 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、6）

（3）発生毒性試験（ラット）①

SD ラット（一群雌 24～28 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、1、5 及び 25 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）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 38 に示されている。

25 mg/kg 体重投与群の胎児で腎尿管拡張症（11/337 例、3.3%）が認められたが、背景データ（2.7～3.3%）の範囲内であり、検体投与の影響ではないと考えられた。

本試験において、5 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制等が、同投与群の胎児で骨化遅延（頭頂間骨）が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 1 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、4、5）

表 38 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	胎児動物
25 mg/kg 体重/日	・摂餌量減少 ・胃粘膜肥厚及び内臓癒着（24/27 例）	・体重減少 ・頭臀長減少 ・骨化遅延（後頭骨、胸骨分節、中足骨）
5 mg/kg 体重/日以上	・体重増加抑制[#]（妊娠 6～15 日） ・胃粘膜肥厚（1/28 例）	・骨化遅延（頭頂間骨）
1 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

[#]：5 mg/kg 体重/日で統計学的有意差は認められないが投与の影響と考えられた。

（４）発生毒性試験（ラット）②

Wistar ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、3、10 及び 30 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、10 mg/kg 体重/日以上投与群において有意な体重増加抑制（妊娠 8～10 日）が認められ、30 mg/kg 体重/日投与群で摂餌量の減少が認められた。また、30 mg/kg 体重/日投与群では胎盤重量の有意な減少がみられたが、黄体数、着床数等への影響は認められなかった。胎児においては、30 mg/kg 体重/日投与群で低体重児数の増加が認められた。

本試験において、母動物の無毒性量は 3 mg/kg 体重/日、胎児の無毒性量は 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 5、6）

（５）発生毒性試験（ウサギ）①

NZW ウサギ（一群雌 17 匹）の妊娠 6～18 日にカプセル経口（原体：0、1、3 及び 10 mg/kg 体重/日）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、3 mg/kg 体重/日以上投与群で死亡（3 mg/kg 体重/日で 1 例、10 mg/kg 体重/日で 7 例）、流産（各 1 例）及び体重増加抑制（投与期間中）が認められ、10 mg/kg 体重/日投与群で吸収胚数増加が認められた。胎児では、10 mg/kg 体重/日投与群で低体重及び生存胎児数減少が認められた。

無毒性量は、母動物で 1 mg/kg 体重/日、胎児で 3 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 5）

（６）発生毒性試験（ウサギ）②

NZW ウサギ（一群雌 16 匹）の妊娠 7～19 日に強制経口（原体：0、1、3 及び 5 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、5 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制傾向（妊娠 7～19 日）及び摂餌量減少が認められ、同投与群の胎児で低体重及び頭臀長減少が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 3 mg/kg 体重/日であると考え

えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2、4、5）

（7）発生毒性試験（ウサギ）③

チンチラウサギ（一群雌 16 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口（原体：0、1、3 及び 10 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物では 10 mg/kg 体重/日投与群において体重増加抑制及び摂餌量減少（投与期間中）が認められ、胎児において投与の影響は認められなかった。無毒性量は母動物で 3 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 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 5、6）

1 3. 遺伝毒性試験

MITC（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由来 V79 細胞を用いた遺伝子突然変異試験、染色体異常試験及び姉妹染色分体交換試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、ラット初代培養肝細胞を用いた UDS 試験並びにマウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 39 に示されているとおり、チャイニーズハムスター肺由来細胞（V79）及び CHL/IU 細胞を用いた染色体異常試験で陽性であったが、ヒト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* 小核試験を含め、その他の試験ではいずれも陰性であったことから、MITC に生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 2、4～6、9）

表 39 遺伝毒性試験概要（MITC）

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> (H17、M45 株)	20～2,000 µg/7° レート(-S9)	陰性
	DNA 修復試験	<i>B. subtilis</i> (H17、M45 株)	1～10,008 µg/7° レート(+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株)	5～2,500 µg/7° レート(+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>hcr</i> 株)	0.5～1,000 µg/7° レート(+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株)	10～5,000 µg/7° レート(+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)	①20～5,000 µg/7° レート(+/-S9) ②30～500 µg/7° 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> 株)	TA100 株、WP2 <i>uvrA</i> 株 : 78.13 ~ 5,000 µg/プレート (+/-S9) TA1535 株 : 31.25~1,000 µg/プレート(-S9) 78.13~5,000 µg/プレート(+S9) TA98 株、TA1537 株 : 15.63~500 µg/プレート(-S9)、 15.63~1,000 µg/プレート(+S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター肺由来細胞(V79) (<i>Hgprt</i> 座)	①0.1~1.00 µg/mL (-S9) ②0.25~2.50 µg/mL (+S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来細胞(V79)	①0.10~1.00 µg/mL (-S9) ②0.25~2.50 µg/mL (+S9)	陽性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター線維芽細胞株(CHL/IU)	①短時間処理法(6 時間処理) 0.8~6 µg/mL (-S9) 1.8~14 µg/mL (+S9) ②連続処理法 1.3~5 µg/mL (24 時間処理) 0.6~5 µg/mL (48 時間処理)	陽性 [#]
	染色体異常試験	ヒトリンパ球	①0.05~0.5 µg/mL (-S9) ②0.1、0.5 及び 1.0 µg/mL (+S9)	陰性
	染色体異常試験	ヒトリンパ球	3.0~5.0 µg/mL(+/-S9)	陰性
	姉妹染色分体交換試験	チャイニーズハムスター由来 V79 細胞	①0.1~3.5 µg/mL (-S9) ②0.1~5.0 µg/mL (+S9)	陰性
	UDS 試験	F344 雄ラット由来初代培養肝細胞	0.253~15.2 µg/mL	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (骨髓細胞) (一群雌雄各 5 匹)	110 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

: 短時間処理法で陽性、連続処理法で陰性

14. その他の試験

(1) 消化管に及ぼす影響

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) に単回強制経口 (原体: 50、100 及び 150 mg/kg 体重) 又は 10 回反復強制経口 (原体: 25、50 及び 100 mg/kg 体重/日) 投与して、MITC の消化管に及ぼす影響が検討された。

単回経口投与では、中毒症状として立毛、発汗及び尾静脈の怒張等が観察された。150 mg/kg 体重投与群では投与 1 時間後に雌雄全例死亡、100 mg/kg 体重投与群では投与 1~3 日に雌雄で 6~7 例死亡、50 mg/kg 体重投与群では雌で投与 3 時間後までに 3 例の死亡が認められた。剖検所見において、消化管に対する影響の程度に用量との関連がみられ、胃では 50 mg/kg 体重投与群で前胃部胃底尖端に、100

mg/kg 体重以上投与群では前胃部全域に渡って著明な充血が認められた。腸管では空腸、十二指腸に充血斑が散見され、リンパ組織の増生がみられた。

10 回反復経口投与では、単回経口投与時と同様の中毒症状及び軟便・黒色便が観察された。100 mg/kg 体重投与群では 2 回の投与で雄 4 例、雌 6 例が死亡したため、3 日以上投与が中止された。50 mg/kg 体重投与群では雌 2 例が死亡したが、25 mg/kg 体重投与群で死亡は認められなかった。投与による体重増加抑制が著明であった。剖検所見において、消化管全域に軽度の血管怒張があり、胃及び腸管に出血及び潰瘍が認められた。胃の膨満、粘膜の肥厚、弾力性減少が認められるとともに、隣接臓器との癒着が認められた。

MITC は 50 mg/kg 体重以上の単回投与及び 25 mg/kg 体重/日以上反復投与において消化管粘膜に対する直接的な刺激作用があるものと考えられた。（参照 2、5）

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「MITC」の食品健康影響評価を実施した。

^{14}C で標識した MITC のラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与後の吸収率は少なくとも 77.0% と考えられた。放射能分布はほとんどの組織で血漿より高く、高い組織親和性が認められた。体内からの消失は、血球、肝臓、腎臓、脳、脂肪組織等で緩慢であった。投与された放射能は主に尿中に排泄された。投与後 24 時間で呼気中へ 6.18% TAR の排泄が認められたほか、胆汁への排泄 (10.6% TAR) も認められた。主な代謝物として、尿中では MITC のメルカプツール酸 (M03)、胆汁中では MITC のグルタチオン抱合体 (M01) 及びシステイン抱合体 (M02) が認められた。呼気中放射能は主に $^{14}\text{CO}_2$ であった。

^{14}C で標識した MITC の植物体内運命試験の結果、くん蒸土壤中放射能はガス抜き直後で大部分が土壌有機画分への結合残留物であり、播種又は植付け後には無機化及び $^{14}\text{CO}_2$ の生成が進行し、未変化の MITC は認められなかった。揮発性物質の吸収 (同化) が植物における主な吸収経路であり、土壌くん蒸後に生成した $^{14}\text{CO}_2$ が植物体内放射能の重要な供給源であると考えられた。In vitro 代謝試験では、代謝物 M01 及び M02 が 11.5~23.5% TRR と認められた。

MITC を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、MITC の最大残留値はやまのいも (塊茎) の 0.062 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、MITC 投与による影響は、主に体重 (増加抑制)、肝臓 (重量増加、肝細胞脂肪変性等) 及び前胃 (肥厚等) に認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった。

各試験における無毒性量等は表 40 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 41 に示されている。

3 世代繁殖試験 (ラット) において親動物の雌雄で無毒性量が設定できなかったが、より低用量で実施された 2 世代繁殖試験 (ラット) において、無毒性量が得られている。

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、イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験及び 1 年間慢性毒性試験の 0.4 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 0.004 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

MITC 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、マウス及びウサギを用いた一般薬理試験の 10 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 0.1 mg/kg 体重を急性参照用量 (ARfD) と設定した。

なお、暴露評価対象物質については総合評価において設定した。

ADI	0.004 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料①)	亜急性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	90 日間
(投与方法)	強制経口投与
(無毒性量)	0.4 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料②)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1 年間
(投与方法)	強制経口投与
(無毒性量)	0.4 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100
ARfD	0.1 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)	強制経口投与
(無毒性量)	10 mg/kg 体重
(安全係数)	100

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

表 40 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⁾			
			豪州	EU	食品安全委員会 農薬専門調査会	参考 (農薬抄録)
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験 ①	0、2、10、40	NOEL : - 卵巣重量増加		雌雄 : 2 雌雄 : 前胃肥厚等	雌雄 : 2 雌雄 : 肝小円形細胞浸潤等
	90 日間 亜急性 毒性試験 ②	0、5、10、20	- : 詳細不明		雌雄 : 10 雄 : WBC 及び Neu 増加等 雌 : 肝うっ血	雌雄 : 10 雄 : 肝脂肪変性等 雌 : 肝うっ血
	90 日間 亜急性 神経毒性 試験	0、2、8、32			雌雄 : 2 雌雄 : 前胃粘膜の肥厚等 (亜急性神経毒性は認められない)	雌雄 : 2 雌雄 : 前胃粘膜の肥厚等 (亜急性神経毒性は認められない)
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、2、10、50 ppm 雄 : 0、0.104、0.514、 2.33 雌 : 0、0.149、0.746、 3.43	NOEL : 0.47 体重増加抑制、摂餌 量及び飲水量減少	0.44 WBC パラメータの 変動等	雄 : 0.514 雌 : 3.43 雄 : 体重増加抑制 雌 : 毒性所見なし	雄 : 0.514 雌 : 0.746 雄 : 体重増加抑制等 雌 : 飲水量減少
	3 世代 繁殖試験	0、1、3、10	NOEL : - 前胃の棘細胞症及び 過角化症		親動物 雌雄 : - 児動物 雌雄 : 10	親動物 雌雄 : - 児動物 雌雄 : 10

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾			
			豪州	EU	食品安全委員会 農薬専門調査会	参考 (農薬抄録)
			(繁殖能に対する影 響は認められない)		親動物 雌雄：前胃の棘細胞症及び過角化症 児動物 雌雄：毒性所見なし (繁殖能に対する影 響は認められない)	親動物 雌雄：前胃の棘細胞症及び過角化症 児動物 雌雄：毒性所見なし (繁殖能に対する影 響は認められない)
	2 世代 繁殖試験	0、2、10、50 ppm P 雄：0、0.16、0.76、3.58 P 雌：0、0.21、1.01、4.76 F ₁ 雄：0、0.15、0.71、3.40 F ₁ 雌：0、0.19、0.87、4.22		親動物 0.7 児動物 3.6 親動物 体重増加抑制 児動物 毒性所見なし (繁殖能に対する影 響は認められない)	親動物 P 雄：0.76 P 雌：1.01 F ₁ 雄：0.71 F ₁ 雌：0.87 児動物 P 雄：3.58 P 雌：4.76 F ₁ 雄：3.40 F ₁ 雌：4.22 親動物 雄：体重増加抑制 雌：下垂体絶対及び比重量増加 児動物 雌雄：毒性所見なし (繁殖能に対する影 響は認められない)	親動物 P 雄：0.76 P 雌：1.01 F ₁ 雄：0.71 F ₁ 雌：0.87 児動物 P 雄：3.58 P 雌：4.76 F ₁ 雄：3.40 F ₁ 雌：4.22 親動物 雄：体重増加抑制 雌：下垂体絶対及び比重量増加 児動物 雌雄：毒性所見なし (繁殖能に対する影 響は認められない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾			
			豪州	EU	食品安全委員会 農薬専門調査会	参考 (農薬抄録)
	発生毒性 試験①	0、1、5、25	NOEL : 5 母動物 : 体重増加抑制等 胎児 : 発育遅延 (催奇形性は認められない)		母動物 : 1 胎児 : 1 母動物 : 体重増加抑制等 胎児 : 骨化遅延 (頭頂間骨) (催奇形性は認められない)	母動物 : 1 胎児 : 5 母動物 : 体重増加抑制等 胎児 : 体重減少等 (催奇形性は認められない)
	発生毒性 試験②	0、3、10、30	NOEL : 母動物 - 胎児 10 母動物 : 体重増加抑制 胎児 : 矮小児数の増加 (催奇形性は認められない)	母動物 3 胎児 10 母動物 : 体重増加抑制等 胎児 : 低体重児の増加等 (催奇形性は認められない)	母動物 : 3 胎児 : 10 母動物 : 体重増加抑制 胎児 : 低体重児数の増加 (催奇形性は認められない)	
マウス	90 日間亜急性 毒性試験 ①	0、1、5、20	NOEL : - 卵巣重量減少		雌雄 : 1 雄 : 肝細胞脂肪変性等 雌 : 肝出血等	雌雄 : 1 雄 : ChE 減少等 雌 : 卵巣絶対及び比重量減少
	90 日間亜急性	0、2.5、5、10	- : 詳細不明		雄 : 5 雌 : 10	雄 : 5 雌 : 10

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾			
			豪州	EU	食品安全委員会 農薬専門調査会	参考 (農薬抄録)
	毒性試験 ②				雄：WBC 及び Neu 増加等 雌：毒性所見なし	雄：WBC 及び Neu 増加等 雌：毒性所見なし
	90 日間亜急性 毒性試験 ③	0、0.35、0.5、0.7、1	NOEL：0.7 肝重量増加		雄：0.7 雌：0.5 雌雄：肝絶対及び比重重量増加等	雌雄：0.7 雌雄：肝絶対及び比重重量増加等
	2 年間慢性毒性/ 発がん性併合試験	0.5、20、80、200 ppm 雄：0、0.82、3.30、11.8、25.7 雌：0、0.91、3.66、13.0、29.0	NOEL：3.48 体重増加抑制、摂餌量及び飲水量減少 (発がん性は認められない)	NOAEL：3.3 体重増加抑制等 (発がん性は認められない)	雄：3.30 雌：3.66 雄：体重増加抑制等 雌：下垂体絶対及び比重重量増加等 (発がん性は認められない)	雄：3.30 雌：3.66 雄：体重増加抑制等 雌：飲水量減少等 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性試験①	0、1、3、10	NOEL： 母動物 記載なし 胎 児 - 母動物：体重増加抑制等 胎児：胸骨不完全骨化		母動物：1 胎 児：3 母動物：体重増加抑制等 胎 児：低体重等 (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⁾			
			豪州	EU	食品安全委員会 農薬専門調査会	参考 (農薬抄録)
	発生毒性 試験②	0、1、3、5	NOEL : 母動物 5 胎児 5 母動物：体重増加抑制等 胎児：体重減少及び頭臀長減少等 (催奇形性は認められない)		母動物：3 胎児：3 母動物：体重増加抑制傾向等 胎児：低体重及び頭臀長減少 (催奇形性は認められない)	母動物：3 胎児：3 母動物：体重増加抑制等 胎児：体重減少、頭臀長減少等 (催奇形性は認められない)
	発生毒性 試験③	0、1、3、10	NOEL : 母動物 3 胎児 10 母動物：体重増加抑制 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	NOAEL : 母動物 3 胎児 10 母動物：体重増加抑制 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：3 胎児：10 母動物：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	
イヌ	90 日間 亜急性 毒性試験	0、0.04、0.4、2.0	NOEL : 0.04 肝細胞空胞化及び脂肪沈着等	NOAEL : 0.4 肝細胞空胞化及び脂肪沈着等	雌雄：0.4 雌雄：肝細胞空胞化及び門脈周囲の脂肪変性等	雌雄：0.04 雌雄：肝細胞空胞化及び脂肪沈着等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾			
			豪州	EU	食品安全委員会 農薬専門調査会	参考 (農薬抄録)
	1 年間 慢性毒性 試験	0、0.04、0.4、2.0			雌雄：0.4 雌雄：肝絶対及び比 重量増加等	雌雄：0.4 雌雄：肝絶対及び比 重量増加等
ADI				NOAEL：0.4 SF：100 ADI：0.004	NOAEL：0.4 SF：100 ADI：0.004	NOAEL：0.4 SF：100 ADI：0.004
ADI 設定根拠資料				イヌ 90 日間亜急性 毒性試験	イヌ 90 日間亜急性 毒性試験 イヌ 1 年間慢性毒性 試験	イヌ 1 年間慢性毒性試 験

注) NOAEL：無毒性量、NOEL：無影響量、SF：安全係数、ADI：一日許容摂取量、／：資料なし

¹⁾ 無毒性量には最小毒性量又は最小影響量で認められた所見の概要を示す。

－：設定できず

表 41 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)	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)
ラット	急性毒性 試験-1	0、88、133、167、 200、300 (雄のみ)	雄：88 未満 雄：活動性亢進、流涙、鼻汁、痙攣及び眼出血
	急性毒性 試験-2	0、53、63、75、90、 108 (雌のみ)	雌：53 未満 雌：腹ばい及び摂餌量減少
	急性毒性 試験-3	0、68.1、100、147、 215	雌雄：68.1 未満 雌雄：呼吸困難、鎮静、よろめき歩行、不全麻痺、 攣縮、立毛、脱水症状、流涎、一般状態の悪化等
マウス	一般薬理試験 (中枢神経系)	0、10、30、100	雄：10 雄：反応性・反射の亢進、過敏等
	急性毒性 試験-1	0、39、59、88、133、 200 (雄のみ)	雄：39 未満 雄：活動性亢進、流涙、鼻汁、痙攣及び眼出血
	急性毒性 試験-2	0、70、83、100、120、 140、170 (雌のみ)	雌：70 未満 雌：腹ばい
	急性毒性 試験-3	0、50、100、200	雌雄：50 未満 雌雄：呼吸困難、鎮静、異常姿勢、よろめき歩行、 振戦、攣縮、立毛、一般状態の悪化等
ネコ	一般薬理試験 (呼吸・循環器 系)	100	雄：100 未満 雄：呼吸数減少、心電図 QRS 電位低下等
ウサギ	一般薬理試験 (中枢神経系)	0、10、30、100	雄：10 雄：体温低下、姿勢異常及び呼吸促進
ARfD			NOAEL : 10 SF : 100 ARfD : 0.1
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 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

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/分解物略称>

記号	略称	化学名
メチルイソチオシアネート (親化合物)	MITC	methyl isothiocyanate
M01	MITC-S-グルタチオン 抱合体	
M02	MITC-S-システイン 抱合体	
M03	MITCメルカプトール酸	
M04	メチルチオカルバモイル-生体 高分子物質結合体	
M05	メチルアミン	methylamine
M06	N,N'-ジメチルチオ尿素	N,N ² dimethylthiourea
M07	ヒプロニン酸誘導体	3-methylthiocarbamoylsulfanyl-2-oxo- propionic acid

<別紙 2：検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量 (active ingredient)
Alb	アルブミン
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)]
ALP	アルカリホスファターゼ
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)]
BUN	血液尿素窒素
ChE	コリンエステラーゼ
C _{max}	最高濃度
CSF	脳脊髄液
Glob	グロブリン
Glu	グルコース (血糖)
HGPRT	ヒポキサンチン - グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ
HPLC	高速液体クロマトグラフ
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
Lym	リンパ球数
MCV	平均赤血球容積
NADPH	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
Neu	好中球数
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
TCA	トリクロロ酢酸
TLC	薄層クロマトグラフ
TLE	薄層電気泳動
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
UDS	不定期 DNA 合成
TRR	総残留放射能
WBC	白血球数

<別紙 3：作物残留試験成績>

作物名 (栽培形態) (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)			
					MITC			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
やまのいも (露 地) (塊 茎) 昭和 54 年度	1	80	1	197	0.062	0.057	0.051	0.048
	1			243	<0.005	<0.005	<0.003	<0.003
こんにゃく (露 地) (球 茎) 昭和48, 49年度	1	80	1	178	<0.005	<0.005	0.006	0.006
	1			162	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004
だいこん (露 地) (根 部) 昭和47年度	1	80	1	86	<0.03	<0.03	<0.04	<0.04
	1			82	<0.03	<0.03	<0.04	<0.04
だいこん (露 地) (葉 部) 昭和47年度	1	80	1	86	<0.03	<0.03	<0.04	<0.04
	1			82	<0.03	<0.03	<0.04	<0.04
だいこん (露 地) (根 部) 昭和50年度	1	80	1	76	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01
	1			81	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01
だいこん (露 地) (葉 部) 昭和50年度	1	80	1	76	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1			81	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいこん (露 地) (根 部) 平成17年度	1	80	1	69	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				76	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				83	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1			61	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいこん (露 地) (葉 部) 平成17年度	1	80	1	69	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				75	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				76	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1			83	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいこん (露 地) (葉 部) 平成17年度	1	80	1	61	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				69	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				75	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1			83	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいこん (露 地) (つまみ菜・間 引き菜) 平成17年度	1	80	1	22			<0.01	<0.01
	1			28			<0.01	<0.01
		80	1	26			0.01	0.01
				34			<0.01	<0.01

作物名 (栽培形態) (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)			
					MITC			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
かぶ (露地) (根部) 平成元年度	1	80	1	76	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1			78	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
かぶ (露地) (葉部) 平成元年度	1	80	1	76	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1			78	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
はくさい (露地) (茎葉) 平成11年度	1	80	1	108	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1			90	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
キャベツ (露地) (葉球) 昭和58年度	1	80	1	176	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1			86	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
ごぼう (露地) (根部) 平成17年度	1	80	1	191	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				198	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				205	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1			161	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				168	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				175	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
レタス (施設) (茎葉) 平成17年度	1	80	1	116	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				123	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				130	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
レタス (露地) (茎葉) 平成17年度	1			52	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				59	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				66	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
ふき (施設) (可食部) 昭和62年度	1	80	1	140	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1			155	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
たまねぎ (露地) (鱗茎) 平成18年度	1	92.4	1	194	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				201	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				208	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		93.2		201	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				208	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				215	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

作物名 (栽培形態) (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)					
					MITC					
					公的分析機関		社内分析機関			
					最高値	平均値	最高値	平均値		
	1	80 (植付 14 日前土壌 注入)		185	<0.01	<0.01	0.01	0.01		
				192	0.01	0.01	<0.01	<0.01		
				199	<0.01	<0.01	0.01	0.01		
		80 (植付 21 日前土壌 注入)		185	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
				192	<0.01	<0.01	0.01	0.01		
				199	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
ね ぎ (露 地) (茎 葉) 平成2年度	1	80	1	182	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005		
	1			146	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005		
ね ぎ (露 地) (茎 葉) 平成15年度	1	80	1	113 120 127	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01		
にんにく (露 地) (鱗 茎) 平成元年度	1	80	1	292	0.031	0.030	0.036	0.034		
	1			239	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005		
らっきょう (露 地) (鱗 茎) 昭和59年度	1	80	1	305	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005		
	1			292	0.013	0.012	<0.005	<0.005		
にんじん (露 地) (根 部) 昭和46年度	1	80	1	134 197	<0.05 <0.05	<0.05 <0.05	<0.05 <0.05	<0.05 <0.05		
	1			185	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05		
	1	88.8		166 233	<0.05 <0.05	<0.05 <0.05	<0.05 <0.05	<0.05 <0.05		
にんじん (露 地) (根 部) 昭和51年度	1	80	1	143	<0.005	<0.005	<0.003	<0.003		
	1			147	<0.005	<0.005	<0.003	<0.003		
トマト (露 地) (果 実) 昭和49年度	1	80	1	71 84	0.018 <0.005	0.017 <0.005	0.009 0.006	0.008 0.006		
	1			65 73	<0.005 <0.005	<0.005 <0.005	<0.004 <0.004	<0.004 <0.004		
ミニトマト (施 設) (果 実) 平成15年度	1	80	1	80 87 94	0.03 <0.01 <0.01	0.03 <0.01 <0.01	0.03 0.01 <0.01	0.03 0.01 <0.01		
				1	98 105 112	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	

作物名 (栽培形態) (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)			
					MITC			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
なす (露地) (果実) 昭和49年度	1	80	1	54 75	0.012 <0.005	0.012 <0.005	0.011 <0.004	0.011 <0.004
	1			71 84	<0.005 <0.005	<0.005 <0.005	<0.004 <0.004	<0.004 <0.004
きゅうり (施設) (果実) 昭和47年度	1	80	1	52 77	<0.003 <0.003	<0.003 <0.003	<0.003 <0.003	<0.003 <0.003
きゅうり (露地) (果実) 昭和47年度	1	80	1	65 76 88	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003
きゅうり (露地) (果実) 昭和50年度	1	80	1	54 63 75	0.005 0.005 <0.005	0.005 0.005 <0.005	0.005 0.006 <0.004	0.005 0.006 <0.004
	1			67 78 88	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	0.005 <0.004 <0.004	0.005 <0.004 <0.004
すいか (施設) (果実) 昭和59年度	1	80	1	94	0.009	0.009	<0.005	<0.005
	1			114	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
メロン (施設) (果実) 昭和62年度	1	80	1	112	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1			113	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
ほうれんそう (施設) (茎葉) 昭和62年度	1	80	1	89	0.020	0.018	0.036	0.033
	1			72	0.006	0.006	0.005	0.005
ほうれんそう (施設) (茎葉) 平成元年度	1	80	1	66			0.032	0.031
	1			57			0.015	0.015
しょうが (露地) (根茎) 平成16年度	1	80	1	159 166 173	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
	1			228 235 242	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
いちご	1	80	1	206	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度 (露 地) (果 実) 昭和48年度	試験 ほ場 数	使用量 (kg ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					MITC			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
	1			237	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004
茶# (露地) (あら茶) 昭和56年度	1	100	1	410			<0.005	<0.005
	1			423			<0.005	<0.005
茶# (浸出液) 昭和56年度	1	100	1	410			<0.084	<0.084
	1			423			<0.084	<0.084

注) 使用製剤：油剤 (20%) #：参考

全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

<参照>

- 1 食品、添加物の規格基準（昭和 34 年厚生省告示 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 メチルイソチオシアネート（殺センチュウ及び殺菌剤）（平成 24 年 9 月 28 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 食品健康影響評価について（平成 25 年 6 月 11 日付け厚生労働省発食安 0611 第 15 号）
- 4 豪州②: Metham Sodium, Dazomet and Methylothiocyanate (MITC). Volume II. NRA Special Review Series 97.2 (1997)
- 5 豪州④: Metham Sodium, Dazomet and Methylothiocyanate (MITC). Volume III. NRA Special Review Series 97.2 (1997)
- 6 EFSA: Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance metham. European Food Safety Authority (2011)
- 7 農薬抄録 ダゾメット（殺菌剤）（平成 24 年 8 月 27 日改訂）：アグロカネショウ株式会社、一部公表
- 8 農薬抄録 カーバムナトリウム塩（殺土壌病害、殺線虫、殺虫、除草、古株枯死剤）（平成 25 年 2 月 4 日改訂）：三菱商事株式会社、一部公表
- 9 農薬抄録 カーバム（殺虫剤）（平成 24 年 6 月 29 日改訂）：ダウ・ケミカル日本株式会社、一部公表