

(案)

農薬評価書

メタミトン

令和8年（2026年）9月

食品安全委員会農薬第五専門調査会

目 次

	頁
○ 審議の経緯.....	4
○ 食品安全委員会委員名簿.....	4
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	5
○ 食品安全委員会農薬第五専門調査会専門委員名簿.....	8
○ 要 約.....	10
 I. 評価対象農薬の概要.....	 11
1. 用途.....	11
2. 有効成分の一般名.....	11
3. 化学名.....	11
4. 分子式.....	11
5. 分子量.....	11
6. 構造式.....	11
7. 物理的・化学的性状.....	11
8. 開発の経緯.....	12
 II. 安全性に係る試験の概要.....	 13
1. 土壌中動態試験.....	13
(1) 好氣的土壌中動態試験①.....	13
(2) 好氣的土壌中動態試験②.....	13
(3) 好氣的土壌中動態試験③.....	13
(4) 好氣的土壌中動態試験（メタミトロン及び分解物 M-1）.....	14
(5) 好氣的土壌中動態試験（分解物 M-1）.....	14
(6) 土壌表面光分解試験.....	14
(7) 土壌カラムリーチング試験.....	15
(8) 土壌吸脱着試験.....	16
(9) 土壌吸着試験.....	16
2. 水中動態試験.....	16
(1) 加水分解試験①.....	16
(2) 加水分解試験②.....	17
(3) 水中光分解試験（緩衝液）.....	17
(4) 水中光分解試験（自然水）.....	18
(5) 水中光分解試験（分解物 M-1）.....	18
3. 土壌残留試験.....	19
4. 植物、家畜等における代謝及び残留試験.....	19
(1) 植物代謝試験.....	19

(2) 作物残留試験	25
(3) 後作物残留試験	25
(4) 家畜代謝試験	25
5. 動物体内動態試験	28
(1) ラット①	28
(2) ラット②	32
(3) ラット③	34
(4) ラット④	34
(5) ラット⑤	36
(6) ラット⑥	39
(7) ラット（全身オートラジオグラフィー）	40
(8) ヒト、ラット及びイヌ肝ミクロソームにおける代謝比較試験 (<i>in vitro</i>)	41
6. 急性毒性試験等	41
(1) 急性毒性試験（経口投与）	41
(2) 一般薬理試験	44
7. 亜急性毒性試験	45
(1) 14 週間亜急性毒性試験（ラット）	45
(2) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）	46
(3) 28 日間亜急性毒性試験（ラット）＜参考資料＞	47
(4) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）	48
(5) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）①	48
(6) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）②	49
8. 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 年間慢性毒性試験（イヌ）＜参考資料＞	51
(3) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）①	52
(4) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）②	53
(5) 18 か月間発がん性試験（マウス）①	54
(6) 18 か月間発がん性試験（マウス）②	55
(7) 87 週間発がん性試験（マウス）＜参考資料＞	56
9. 神経毒性試験	56
(1) 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）	56
10. 生殖発生毒性試験	57
(1) 2 世代繁殖試験（ラット）①	57
(2) 2 世代繁殖試験（ラット）②	58
(3) 発生毒性試験（ラット）①	59
(4) 発生毒性試験（ラット）②＜参考資料＞	60
(5) 発生毒性試験（ウサギ）①	61

(6) 発生毒性試験 (ウサギ) ②	62
1 1. 遺伝毒性試験	62
1 2. 経皮投与、吸入ばく露等試験	64
(1) 急性毒性試験 (経皮投与及び吸入ばく露)	64
(2) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	65
(3) 28 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット) <参考資料>	66
1 3. その他の試験	67
(1) 胆汁組成、胆嚢及び肝臓への影響の検討 (イヌ)	67
(2) 内分泌系への影響	67
(3) 公表文献における研究結果	69
III. 安全性に係る試験の概要 (代謝物)	70
1. 急性毒性試験	70
(1) 急性毒性試験 (代謝物 M-1)	70
2. 遺伝毒性試験 (代謝物 M-1、M-8、M-22 及び M-32)	70
IV. 食品健康影響評価	72
・ 別紙 1 : 代謝物/分解物略称	88
・ 別紙 2 : 検査値等略称	90
・ 別紙 3 : 作物残留試験成績	92
・ 参照	93

＜審議の経緯＞

2002 年	12 月	24 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	12 日	厚生労働大臣から残留基準設定（暫定基準）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 0312 第 14 号）、関係書類の接受（参照 2、3）
2013 年	3 月	18 日	第 467 回食品安全委員会（要請事項説明）
2021 年	4 月	7 日	再評価農薬に係る農林水産省告示（参照 4）
2025 年	7 月	30 日	内閣総理大臣から残留基準値設定に係る食品健康影響評価について要請（消食基第 480 号）、農林水産大臣から農薬の再評価に係る食品健康影響評価について要請（7 消安第 2529 号）、関係書類の接受（参照 5～78）
2025 年	8 月	5 日	第 994 回食品安全委員会（要請事項説明）
2025 年	12 月	19 日	第 43 回農薬第五専門調査会
2026 年	2 月	2 日	第 44 回農薬第五専門調査会
2026 年	2 月	9 日	追加資料受理（参照 79～122）
2026 年	4 月	23 日	第 47 回農薬第五専門調査会
2026 年	5 月	15 日	第 48 回農薬第五専門調査会
2026 年	9 月	8 日	第 1036 回食品安全委員会（報告）

＜食品安全委員会委員名簿＞

（2015 年 6 月 30 日まで）	（2017 年 1 月 6 日まで）	（2018 年 6 月 30 日まで）
熊谷 進（委員長）	佐藤 洋（委員長）	佐藤 洋（委員長）
佐藤 洋（委員長代理）	山添 康（委員長代理）	山添 康（委員長代理）
山添 康（委員長代理）	熊谷 進	吉田 緑
三森国敏（委員長代理）	吉田 緑	山本茂貴
石井克枝	石井克枝	石井克枝
上安平冽子	堀口逸子	堀口逸子
村田容常	村田容常	村田容常

（2021 年 6 月 30 日まで）	（2024 年 6 月 30 日まで）
佐藤 洋（委員長）	山本茂貴（委員長）
山本茂貴（委員長代理）	浅野 哲（委員長代理 第一順位）
川西 徹	川西 徹（委員長代理 第二順位）
吉田 緑	脇 昌子（委員長代理 第三順位）
香西みどり	香西みどり
堀口逸子	松永和紀

吉田 充

吉田 充

(2026年1月6日まで)

山本茂貴（委員長）
浅野 哲（委員長代理 第一順位）
祖父江友孝（委員長代理 第二順位）
頭金正博（委員長代理 第三順位）
小島登貴子
杉山久仁子
松永和紀

(2026年1月7日から)

祖父江友孝（委員長）
浅野 哲（委員長代理 第一順位）
頭金正博（委員長代理 第二順位）
春日文子（委員長代理 第三順位）
小島登貴子
杉山久仁子
松永和紀

<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）	栗形麻樹子	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**）	代田真理子	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

(2016 年 3 月 31 日まで)

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

・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	森田 健
井上 薫**	玉井郁巳	山手丈至
加藤美紀	中塚敏夫	與語靖洋

* : 2015 年 6 月 30 日まで

** : 2015 年 9 月 30 日まで

(2018 年 3 月 31 日まで)

・幹事会

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

・評価第一部会

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

・評価第二部会

三枝順三（座長）	高木篤也	八田稔久
小野 敦（座長代理）	中島美紀	福井義浩
納屋聖人（座長代理）	中島裕司	本間正充*
腰岡政二	中山真義	美谷島克宏
杉原数美	根岸友恵	義澤克彦

・評価第三部会

西川秋佳（座長）	加藤美紀	高橋祐次
長野嘉介（座長代理）	川口博明	塚原伸治
與語靖洋（座長代理）	久野壽也	中塚敏夫
石井雄二	篠原厚子	増村健一
太田敏博	代田眞理子	吉田 充

*：2017年9月30日まで

（2020年3月31日まで）

・幹事会

西川秋佳（座長）	代田眞理子	本間正充
納屋聖人（座長代理）	清家伸康	松本清司
赤池昭紀	中島美紀	森田 健
浅野 哲	永田 清	與語靖洋
小野 敦	長野嘉介	

・評価第一部会

浅野 哲（座長）	篠原厚子	福井義浩
平塚 明（座長代理）	清家伸康	藤本成明
堀本政夫（座長代理）	豊田武士	森田 健
赤池昭紀	中塚敏夫	吉田 充*
石井雄二		

・評価第二部会

松本清司（座長）	栞形麻樹子	山手丈至
平林容子（座長代理）	中島美紀	山本雅子
義澤克彦（座長代理）	本多一郎	若栗 忍
小澤正吾	増村健一	渡邊栄喜

久野壽也

・評価第三部会

小野 敦（座長）	佐藤 洋	中山真義
納屋聖人（座長代理）	杉原数美	八田稔久
美谷島克宏（座長代理）	高木篤也	藤井咲子
太田敏博	永田 清	安井 学
腰岡政二		

・評価第四部会

本間正充（座長）	加藤美紀	玉井郁巳
長野嘉介（座長代理）	川口博明	中島裕司
與語靖洋（座長代理）	代田眞理子	西川秋佳
乾 秀之	高橋祐次	根岸友恵

*：2018年6月30日まで

＜食品安全委員会農薬第五専門調査会専門委員名簿＞

（2026年3月31日まで）

本間正充（座長）	籠橋有紀子	玉井郁巳
美谷島克宏（座長代理）	川口博明	古濱彩子
乾 秀之	久米利明	松下幸平
宇田川潤	高橋祐次	與語靖洋

（2026年4月1日から）

本間正充（座長）	籠橋有紀子	並木小百合
久米利明（座長代理）	加藤美紀	古濱彩子
乾 秀之	川口博明	松下幸平
宇田川潤	玉井郁巳	與語靖洋

＜第43回農薬第五専門調査会専門参考人名簿＞

加藤美紀（名城大学薬学部准教授）

＜第44回農薬第五専門調査会専門参考人名簿＞

加藤美紀（名城大学薬学部准教授）

＜第47回農薬第五専門調査会専門参考人名簿＞

高橋祐次（国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター毒性部動物管理室長）

美谷島克宏（東京農業大学応用生物科学部食品安全健康学科教授）

＜第48回農薬第五専門調査会専門参考人名簿＞

高橋祐次（国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター毒性部動物管理
室長）

美谷島克宏（東京農業大学応用生物科学部食品安全健康学科教授）

要 約

トリアジノン系除草剤である「メタミトロン」(CAS No. 41394-05-2)について、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。今回、農薬取締法に基づく再評価に係る評価要請がなされている。

評価に用いた試験成績は、植物代謝（てんさい及びりんご）、作物残留、家畜代謝（ヤギ）、動物体内動態（ラット）、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）、亜急性神経毒性（ラット）、繁殖毒性（ラット）、発生毒性（ラット及びウサギ）、遺伝毒性等である。

各種毒性試験結果から、メタミトロン投与による影響は、主に体重（増加抑制）、肝臓（重量増加、単細胞壊死等）、胆嚢（粘膜上皮過形成等：イヌ）に認められた。発がん性、神経毒性、生体におい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②において、着床数減少等が認められた。

ウサギを用いた発生毒性試験②において、胸骨分節非対称の発生頻度増加が認められた。ラットでは催奇形性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物中のばく露評価対象物質をメタミトロン及び代謝物 M-1 と設定した。

各試験で得られた無毒性量及び最小毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 2 世代繁殖試験①及び②の無毒性量 3.9 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 0.039 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量（ADI）と設定した。

また、メタミトロンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量及び最小毒性量のうち最小値は、ラットを用いた一般薬理試験の無毒性量 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

除草剤

2. 有効成分の一般名

和名：メタミトロン

英名：metamitron (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：4-アミノ-3-メチル-6-フェニル-1,2,4-トリアジン-5(4*H*)-オン

英名：4-amino-3-methyl-6-phenyl-1,2,4-triazin-5(4*H*)-one

CAS (No. 41394-05-2)

和名：4-アミノ-3-メチル-6-フェニル-1,2,4-トリアジン-5(4*H*)-オン

英名：4-amino-3-methyl-6-phenyl-1,2,4-triazin-5(4*H*)-one

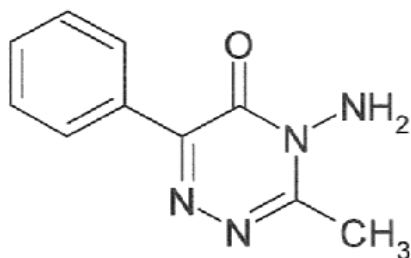
4. 分子式

C₁₀H₁₀N₄O

5. 分子量

202.2

6. 構造式



7. 物理的・化学的性状

融点	: 167℃
沸点	: 220℃で熱分解するため測定困難
密度	: 1.35 g/cm ³ (22.5℃)
蒸気圧	: 9×10 ⁻⁷ Pa (20℃)
外観(色調及び形状)、臭気	: 淡黄色固体結晶、無臭
水溶解度	: 1.7 g/L (20℃)

オクタノール/水分配係数 : $\log P_{ow} = 0.83$ (20°C)
解離定数 : 純水系では特定できず

8. 開発の経緯

メタミトロンは、ドイツバイエル社により開発されたトリアジノン系除草剤であり、植物体に吸収された後に葉緑体に移行し、光合成のヒル反応における光化学系Ⅱを阻害することにより除草効果を示すものと考えられている。海外では、米国、欧州等で登録されている。

日本では、2002年に初回農薬登録され、現在はアダマ・ジャパン株式会社に承継されている。また、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種動態及び代謝試験〔II. 1、2、4 及び 5〕は、表 1 に示す標識体を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からメタミトロンの濃度（mg/kg 又は µg/g）に換算した値として示した。

代謝物/分解物略称及び検査値等略称は、別紙 1 及び 2 に示されている。

表 1 標識体の略称及び標識位置

略称	標識位置
[phe- ¹⁴ C]メタミトロン	メタミトロンのフェニル環の炭素を ¹⁴ C で均一に標識したもの
[tri-3- ¹⁴ C]メタミトロン	メタミトロンのトリアジン環の 3 位の炭素を ¹⁴ C で標識したもの
[tri-5,6- ¹⁴ C]メタミトロン	メタミトロンのトリアジン環の 5 位及び 6 位の炭素を ¹⁴ C で標識したもの
[phe- ¹⁴ C]M-1	代謝物/分解物 M-1 のフェニル環の炭素を ¹⁴ C で均一に標識したもの
[tri-3- ¹⁴ C]M-1	代謝物/分解物 M-1 のトリアジン環の 3 位の炭素を ¹⁴ C で標識したもの

1. 土壌中動態試験

（1）好氣的土壌中動態試験①

[phe-¹⁴C]メタミトロンを用いて、好氣的土壌中動態試験が実施された。

試験の概要及び結果は表 2 に示されている。（参照 3、7、8）

表 2 好氣的土壌中動態試験①の概要及び結果

試験条件	土壌	認められた分解物	推定半減期
5.77 mg/kg 乾土、最大容水量の 40%、20±1℃、暗所、最長 100 日間インキュベート	壤質砂土（ドイツ）	M-1、 ¹⁴ CO ₂	21.1 日
	シルト質壤土（ドイツ）	M-1、 ¹⁴ CO ₂	3.4 日

（2）好氣的土壌中動態試験②

[phe-¹⁴C]メタミトロンを用いて、好氣的土壌中動態試験が実施された。

試験の概要及び結果は表 3 に示されている。（参照 3、7、9）

表 3 好氣的土壌中動態試験②の概要及び結果

試験条件	土壌	認められた分解物	推定半減期
3.12 mg/kg 乾土、最大容水量の 40%、20±1℃、暗所、最大 120 日間インキュベート	砂壤土（ドイツ）	M-1、 ¹⁴ CO ₂	15.7 日

（3）好氣的土壌中動態試験③

[phe-¹⁴C]メタミトロンを用いて、好氣的土壌中動態試験が実施された。

試験の概要及び結果は表 4 に示されている。（参照 3、7、10）

表 4 好氣的土壤中動態試験③の概要及び結果

試験条件	土壌	認められた分解物	推定半減期
4.63 mg/kg 乾土、最大容水量の 40%、約 20℃、暗所、最長 120 日間インキュベート	シルト質壤土（ドイツ）	M-1、 $^{14}\text{CO}_2$	26.7 日

（４）好氣的土壤中動態試験（メタミトロン及び分解物 M-1）

[phe- ^{14}C]又は[tri-3- ^{14}C]メタミトロンを用いて、好氣的土壤中動態試験が実施された。

試験の概要及び結果は表 5 に示されている。

また、[phe- ^{14}C]若しくは[tri-3- ^{14}C]メタミトロン又は[phe- ^{14}C]若しくは[tri-3- ^{14}C]M-1 を 1.2 mg/kg 乾土又は 1.5 mg/kg 乾土となるように処理し、最長 500 日間インキュベートして $^{14}\text{CO}_2$ を捕集する処理区が設けられ、いずれの標識体の処理区においても $^{14}\text{CO}_2$ の生成が経時的に増加した。（参照 3、7、11）

表 5 好氣的土壤中動態試験（メタミトロン及び分解物 M-1）の概要及び結果

標識体	試験条件	土壌	認められた分解物	推定半減期
[phe- ^{14}C]メタミトロン	100 mg/kg 乾土、最大容水量の 40%、22～24℃、暗所、最長 238 日間インキュベート	壤質砂土（ドイツ）	M-1、M-11、M-12、M-13、M-16、 $^{14}\text{CO}_2$	105 日
[tri-3- ^{14}C]メタミトロン	250 mg/kg 乾土、最大容水量の 40%、20～22℃、暗所、最長 219 日間インキュベート	壤質砂土（ドイツ）	M-1、M-8、M-9 ^a 、M-10 ^a 、 $^{14}\text{CO}_2$	67.4 日

^a：分解物 M8 画分の塩酸加水分解により生成。

（５）好氣的土壤中動態試験（分解物 M-1）

[phe- ^{14}C]M-1 を用いて、好氣的土壤中動態試験が実施された。

試験の概要及び結果は表 6 に示されている。（参照 3、7、12）

表 6 好氣的土壤中動態試験（分解物 M-1）の概要及び結果

試験条件	土壌	認められた分解物	推定半減期
2.18 mg/kg 乾土、最大容水量の 40%、20±1℃、暗所、最大 140 日間インキュベート	砂壤土（ドイツ）	$^{14}\text{CO}_2$	41 日

（６）土壌表面光分解試験

[phe- ^{14}C]メタミトロンを用いて、土壌表面光分解試験が実施された。

試験の概要及び結果は表 7 に示されている。（参照 3、7、13）

表 7 土壌表面光分解試験の概要及び結果

試験条件	土壌	認められた分解物	推定半減期
110 mg/kg 乾土、20±5℃、キセノンランプ(光強度：80.1 W/m ²)、12 時間/日で最長 21 日間照射	砂壤土 (ドイツ)	M-1、 ¹⁴ CO ₂	67.5 日

(7) 土壌カラムリーチング試験

非標識のメタミトロン及び分解物 M-1 を用いて、土壌カラムリーチング試験が実施された。

試験の概要及び結果は表 8 に示されている。(参照 3)

表 8 土壌カラムリーチング試験の概要及び結果

被験物質	試験条件	土壌	層	存在量	総量 ^a
メタミトロン	3.28 kg/ha、内径 5 cm、 土壌層 30 cm、200 mL/ 日、4 日間給水	火山灰土・ 砂壤土	0～5 cm	650 μg	651 μg (101%)
			5～10 cm	0.57 μg	
			10～15 cm	<0.25 μg	
			15～20 cm	<0.25 μg	
			20～25 cm	<0.25 μg	
			25～30 cm	<0.25 μg	
			溶脱水中	2.50 μg/L	
	0.87 kg/ha、内径 5 cm、 土壌層 30 cm、28 日間 プレインキュベート後、 200 mL/日、4 日間給水		0～5 cm	150 μg	151 μg (88%)
			5～10 cm	1.1 μg	
			10～15 cm	<0.25 μg	
			15～20 cm	<0.25 μg	
			20～25 cm	<0.25 μg	
			25～30 cm	<0.25 μg	
			溶脱水中	検出されず	
分解物 M-1	4.00 kg/ha、内径 5 cm、 土壌層 30 cm、200 mL/ 日、4 日間給水	0～5 cm	519 μg	519 μg (66%)	
		5～10 cm	<0.25 μg		
		10～15 cm	<0.25 μg		
		15～20 cm	<0.25 μg		
		20～25 cm	<0.25 μg		
		25～30 cm	<0.25 μg		
		溶脱水中	2.92 μg/L		
	0.073 kg/ha、内径 5 cm、土壌層 30 cm、28 日間プレインキュベート 後、200 mL/日、4 日間 給水	0～5 cm	9.7 μg	9.7 μg (67%)	
		5～10 cm	<0.25 μg		
		10～15 cm	<0.25 μg		
		15～20 cm	<0.25 μg		
		20～25 cm	<0.25 μg		
		25～30 cm	<0.25 μg		
		溶脱水中	検出されず		

^a：括弧内は添加量に対する割合

(8) 土壌吸脱着試験

[phe-¹⁴C]メタミトロンを用いて、土壌吸脱着試験が実施された。
試験の概要及び結果は表 9 に示されている。(参照 3、7、14)

表 9 土壌吸脱着試験の概要及び結果

供試土壌	K_{ads}	$K_{ads_{oc}}$	K_{des}	$K_{des_{oc}}$
壤質砂土(ドイツ)、壤土(ドイツ)、砂壤土(ドイツ)、シルト質壤土(ドイツ)	0.933~1.41	54.4~86.4	1.94~2.95	94.2~209

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

K_{des} : Freundlich の脱着係数

$K_{des_{oc}}$: 有機炭素含有率により補正した脱着係数

(9) 土壌吸着試験

非標識のメタミトロンを用いて、土壌吸着試験が実施された。
試験の概要及び結果は表 10 に示されている。(参照 3、7、15)

表 10 土壌吸着試験の概要及び結果

供試土壌	K_{ads}	$K_{ads_{oc}}$
埴壤土(北海道)、シルト質埴壤土(茨城)、砂質埴壤土(愛知)、軽埴土(高知)	1.2~2.8	54~116

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

2. 水中動態試験

(1) 加水分解試験①

[phe-¹⁴C]メタミトロン又は非標識メタミトロンを用いて、加水分解試験が実施された。

試験の概要及び結果は表 11 に示されている。(参照 7、16)

表 11 加水分解試験①の概要及び結果

試験条件	緩衝液	温度	認められた分解物	推定半減期 ^a
0.032 mg/L ^b 又は 0.038 mg/L ^c 、暗所、最長 675 時間インキュベート	pH 4 (滅菌クエン酸緩衝液)	40℃	M-11	50.2 日
		50℃		14.0 日
		60℃		10.4 日
	pH 7 (滅菌クエン酸緩衝液)	40℃	M-11、M-12、M-16、M-17、 ベンズアルデヒド、ベンズ アミド	40.7 日
		50℃		12.7 日
		60℃		4.6 日
	pH 9 (滅菌ホウ酸緩衝液)	30℃	M-12、M-17、ベンズアル デヒド	3.0 日
		40℃		1.0 日
		50℃		0.4 日

^a : アレニウス式を用いて算出した 20℃ における推定半減期は、pH 4 で 353 日、pH 7 で 480 日、pH 9 で 8.5 日、25℃ における推定半減期は、pH 4 で 208 日、pH 7 で 250 日、pH 9 で 4.9 日であった。

^b : 非標識メタミトロン

^c : [phe-¹⁴C]メタミトロン

(2) 加水分解試験②

[phe-¹⁴C]メタミトロンを用いて、加水分解試験が実施された。

試験の概要及び結果は表 12 に示されている。(参照 3、7、17)

表 12 加水分解試験②の概要及び結果

試験条件	緩衝液	認められた分解物	推定半減期
5.83～7.34 mg/L、 25±0.1℃、暗所、 最長 30 日間インキュベート	pH 5 (滅菌リン酸緩衝液)	検出されず	143 日
	pH 7 (滅菌リン酸緩衝液)	検出されず	132 日
	pH 9 (滅菌ホウ酸緩衝液)	M-14、M-16、 M-17	13～17.5 日

(3) 水中光分解試験（緩衝液）

[phe-¹⁴C]メタミトロン又は非標識分解物 M-1 を用いて、水中光分解試験が実施された。

試験の概要及び結果は表 13 に示されている。(参照 3、7、18)

表 13 水中光分解試験（緩衝液）の概要及び結果

標識体	試験条件	供試水	認められた分解物	推定半減期 ^a
[phe- ¹⁴ C] メタミ トロン	5.5 mg/L、ドイツ夏の太陽光(光強度 ^b : 450~550 W/m ²)、17.7 時間	リン酸緩衝液 (pH5)	M-1	—
	10 mg/L、ドイツの自然太陽光(光強度 ^b : 450~550 W/m ²)、40 分	滅菌リン酸緩衝液(pH5)	M-1	0.07 時間 (0.128 時間)
	5.5 mg/L、ドイツ夏の太陽光(光強度 ^b : 450~550 W/m ²)、18.1 時間	リン酸緩衝液 (pH7)	M-1	—
	5.5 mg/L、ドイツ夏の太陽光(光強度 ^b : 450~550 W/m ²)、9.17 時間	ホウ酸緩衝液 (pH9)	M-1	—
	2.9 mg/L、ドイツ夏の太陽光(光強度 ^b : 450~550 W/m ²)、60 分	滅菌純水	M-1、M-15	0.134 時間
非標識 分解物 M-1	5.06 mg/L、ドイツ夏の太陽光(光強度 ^b : 450~550 W/m ²)、約 6 時間	滅菌リン酸緩衝液(pH5)		397 時間
	2.50 mg/L、ドイツ夏の太陽光(光強度 ^b : 450~550 W/m ²)、約 6 時間	滅菌リン酸緩衝液(pH7)		198 時間
	5.04 mg/L、ドイツ夏の太陽光(光強度 ^b : 450~550 W/m ²)、約 6 時間	滅菌リン酸緩衝液(pH9)		48 時間
	5.06 mg/L、ドイツ夏の太陽光(光強度 ^b : 450~550 W/m ²)、約 6 時間	滅菌純水		435 時間

— : 算出されず、/ : 該当なし

・暗所対照区ではメタミトロンの分解は認められなかった。

^a : 括弧内は東京（北緯 35 度）の春季自然太陽光換算値。

^b : 試験施設付近で測定された過去 30 年のデータからの推測値。

（４）水中光分解試験（自然水）

[phe-¹⁴C]メタミトロンを用いて、水中光分解試験が実施された。

試験の概要及び結果は表 14 に示されている。（参照 3、7、19）

表 14 水中光分解試験（自然水）の概要及び結果

試験条件	供試水	認められた分解物	推定半減期 ^a
8.34 mg/L、25±1℃、キセノンランプ(光強度 : 456 Wh/m ²)、最長 24 時間照射	自然水 [河川水(英国)、pH 7.02]	M-1	1.32 時間 (0.48 時間)

・暗所対照区ではメタミトロンの分解は認められなかった。

^a : 括弧内は東京（北緯 35 度）の春季自然太陽光換算値。

（５）水中光分解試験（分解物 M-1）

[phe-¹⁴C] M-1 を用いて水中光分解試験が実施された。

試験の概要及び結果は表 15 に示されている。（参照 3、7、20）

表 15 水中光分解試験（分解物 M-1）の概要及び結果

試験条件	供試水	認められた分解物	推定半減期 ^a
10～30 mg/L、25±5℃、キセノンランプ(光強度：700 W/m ²)、最長 168 時間照射	純水	—	3.5 か月 (0.76 か月)

—：該当なし

^a：括弧内は東京（北緯 35 度）の春季自然太陽光換算値。

3. 土壌残留試験

メタミトロン及び分解物 M-1 を分析対象化合物とした土壌残留試験が実施された。

試験の概要及び結果は表 16 に示されている。（参照 3、7、21、22）

表 16 土壌残留試験の概要及び結果

試験	条件	濃度 ^a	土壌	推定半減期	
				メタミトロン	メタミトロン+ 分解物 M-1
容器内 試験	畑地 状態	5 mg/kg	火山灰土・砂壤土 (北海道)	124 日	127 日
		5 mg/kg	沖積土・埴壤土 (福島)	9 日	13 日
ほ場 試験	畑地	4,200 g ai/ha ×5	火山灰土・軽埴土 (北海道)	14.8 日	15.9 日
		4,200 g ai/ha ×5	洪積土・埴壤土 (福島)	4.2 日	5.8 日
		4,200 g ai/ha ×3	火山灰土・砂壤土 (北海道)	40.4 日	42.7 日
		4,200 g ai/ha ×3	火山灰土・砂壤土 (北海道)	25.0 日	27.9 日

^a：容器内試験では原体、ほ場試験では顆粒水和剤を使用

4. 植物、家畜等における代謝及び残留試験

(1) 植物代謝試験

① てんさいー 1

水和剤に調製した[phe-¹⁴C]メタミトロンを 1,400 g ai/ha の用量で、てんさい（品種：Aries）のは種前（1 回目処理）、1 葉期（2 回目処理）及び 3 葉期（3 回目処理、BBCH12～14）に散布処理し、3 回目処理 2 日後に生育期試料として茎葉及び根部を、3 回目処理 138 日後に収穫期試料として茎葉及び根部を採取して、植物代謝試験が実施された。生育期試料の根部は分析されなかった。

各試料中の残留放射能濃度及び代謝物は表 17 に示されている。

残留放射能濃度は生育期の茎葉で 74.1 mg/kg、収穫期の茎葉で 0.15～0.19 mg/kg、収穫期の根部で 0.11～0.12 mg/kg であった。生育期の茎葉における残留

放射能の主要成分は未変化のメタミトロンであり、87.8%TRR 認められた。このほかに代謝物 M-1、M-8、M-29 及び M-30 が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。収穫期の茎葉において、未変化のメタミトロンは検出されず、代謝物 M-30 及びショ糖/ブドウ糖が 10%TRR を超えて認められたほか、M-8、M-29 及び M-31 が認められた。収穫期の根部では、ショ糖が 10%TRR を超えて認められた。(参照 7、23、123)

表 17 各試料中の残留放射能濃度及び代謝物 (%TRR)

採取時期	試料	総残留放射能 (mg/kg)	抽出画分								抽出残渣
			メタミトロン	代謝物 M-1	代謝物 M-8	代謝物 M-29	代謝物 M-30	代謝物 M-31	ショ糖/ブドウ糖	未同定画分	
生育期	茎葉	74.1	87.8 (65.0)	2.7 (2.01)	3.2 (2.41)	1.3 (0.96)	1.7 (1.22)	ND	ND	0.5 (0.40)	2.8 (2.04)
収穫期	茎葉 ^a	0.15	ND	ND	5.5 (0.01)	4.2 (0.01)	23.2 (0.04)	2.2 (<0.01)	20.0 (0.03)	17.5 (0.03)	27.4 (0.04)
	茎葉 ^b	0.19									10.9 (0.02)
	根部 ^b	0.11									46.1 (0.05)
	根部 ^c	0.12	ND	ND	ND	ND	ND	ND	65.1 (0.08) ^d	—	28.0 (0.03)

下段(): mg/kg、ND: 検出されず、—: 該当なし、/: 実施せず

a: アセトニトリル/水 (80/20, v/v) で抽出した。

b: アセトニトリル/水 (80/20, v/v) 抽出後、マイクロ波加熱抽出した。

c: 温水抽出 (70℃、2 時間) した。

d: ショ糖

② てんさいー2

容器栽培したてんさい (品種: Primo) に、水和剤に調製した[tri-3-¹⁴C]メタミトロンを 3,500 g ai/ha の用量で、出芽前の土壌及び出芽後の葉表面に滴下処理し、葉面滴下処理 14 日及び 59 日後に茎葉及び根部を採取し (滴下処理区)、又は水和剤に調製した[phe-¹⁴C]メタミトロンを 3,700 g ai/ha の用量で、出芽前の土壌に滴下処理した後、2 葉期に 2,500 g ai/ha の用量で散布処理し、散布処理 66 日及び 150 日後に茎葉及び根部を採取 (散布処理区) して、植物代謝試験が実施された。

各試料中の残留放射能濃度及び代謝物は表 18 に示されている。

残留放射能濃度は滴下処理区の茎葉で 9.37~73.8 mg/kg、根部で 0.887~5.45 mg/kg、散布処理区の茎葉で 0.149~0.578 mg/kg、根部で 0.122~0.196 mg/kg であった。滴下処理区の茎葉における残留放射能の主要成分は未変化のメタミトロン及び代謝物 M-1 であり、このほかに代謝物 M-5、M-7 及び M-8 が認められた。滴下処理区の根部並びに散布処理区の茎葉及び根部において 10%TRR を超える代謝物は認められなかった。(参照 3、7、24)

表 18 各試料中の残留放射能濃度及び代謝物 (%TRR)

標識体	処理区	採取時期	試料	総残留放射能 (mg/kg)	メタミトロン	代謝物				
						M-1	M-5	M-7	M-8	高極性代謝物 ^a
[tri-3- ¹⁴ C] メタミトロン	滴下処理	葉面滴下処理 14 日後	茎葉部	73.8	51.9 (38.3)	10.6 (7.83)	4.22 (3.11)	0.36 (0.269)	9.99 (7.37)	17.1 (12.7)
			根部	5.45	2.92 (0.159)	1.46 (0.080)	ND	ND	7.30 (0.398)	23.4 (1.27)
		葉面滴下処理 59 日後	茎葉部	9.37	17.8 (1.67)	4.84 (0.453)	ND	0.21 (0.020)	1.16 (0.108)	40.3 (3.78)
			根部	0.887	2.83 (0.025)	7.68 (0.068)	ND	ND	3.64 (0.032)	19.6 (0.174)
[phe- ¹⁴ C] メタミトロン	散布処理	散布処理 66 日後	茎葉部	0.149	1.65 (0.002)	0.15 (<0.001)	ND	ND	ND	ND
			根部	0.196	/	/	/	/	/	/
		散布処理 150 日後	茎葉部	0.578	4.40 (0.025)	1.84 (0.011)	ND	ND	ND	ND
			根部	0.122	/	/	/	/	/	/

下段(): mg/kg、ND: 検出されず、/: 実施せず

^a: 主に代謝物 M-4、M-5 及び M-6 より成る混合物。

③ りんごー1

りんご（品種：Topaz）（BBCH72）に、水溶剤に調製した[phe-¹⁴C]メタミトロンを 350 又は 438 g ai/ha の用量で 2 回散布処理し、2 回目処理 1、29、60 及び 90 日後（収穫期）に果実を採取して、植物代謝試験が実施された。

りんご表面洗浄液中の総残留放射能濃度及び代謝物は表 19 に、りんご果実中の総残留放射能濃度及び代謝物は表 20 に示されている。

果実における主要成分として、未変化のメタミトロンが認められたほか、代謝物 M-1 が認められた。そのほか、代謝物 M-8/M-32 が認められたが、10%TRR 未満であった。（参照 80、124、126、127）

表 19 りんご表面洗浄液中の総残留放射能濃度及び代謝物（%TAR）

処理量 (g ai/ha)	処理後日数 (日)	総残留放射能 (mg/kg)	メタミトロン	代謝物	
				M-1	未同定画分
350	1	3.99	0.71(3.50)	0.10(0.45 ^a)	ND
		3.32	0.51(2.91)	0.07(0.38 ^a)	ND
	29	0.74	0.16(0.51)	0.03(0.09 ^a)	0.04(0.13)
		1.03	0.18(0.52)	0.05(0.15 ^a)	0.12(0.35)
	60	0.82	0.12(0.53)	0.03(0.10 ^a)	0.04(0.17)
		0.38	0.05(0.23)	0.02(0.06 ^a)	0.02(0.08)
	90	0.03	0.01(0.02)	0.003(0.005 ^a)	0.006(0.009)
		0.07	0.03(0.04)	0.01(0.009 ^a)	0.009(0.013)
438	1	3.92	0.75(3.44)	0.11(0.44 ^a)	ND
		4.11	0.73(3.61)	0.10(0.45 ^a)	ND
	29	0.42	0.08(0.23)	0.03(0.07 ^a)	0.04(0.11)
		0.53	0.08(0.27)	0.03(0.09 ^a)	0.05(0.16)
	60	0.20	0.04(0.11)	0.01(0.04 ^a)	0.02(0.05)
		0.16	0.02(0.10)	0.01(0.03 ^a)	0.008(0.03)
	90	0.05	0.02(0.03)	0.01(0.009 ^a)	0.01(0.012)
		0.14	0.04(0.06)	0.02(0.03 ^a)	0.03(0.05)

() : mg/kg、ND : 検出されず

^a : 代謝物 M-1 としての値

表 20 りんご果実中の総残留放射能濃度及び代謝物 (%TRR)

処理 量 (g ai /ha)	処理 後日 数 (日)	総残留 放射能 (mg/ kg)	抽出画分 ^a					高速溶媒抽出画分 ^b				最終 残渣 ^d
				メタミ トロン	代謝物 M-1	代謝物 M-8/ M-32	未同定 画分 ^c		メタミ トロン	代謝物 M-1	未同定 画分 ^c	
350	1	1.05	94.9 (1.0)	73.1 (0.8)	11.8 (0.09 ^e)	ND	7.8 (0.1)	11.8 (0.1)	NA	NA	NA	NA
	29	1.15	83.1 (1.0)	44.8 (0.5)	29.7 (0.4 ^e)	ND	6.7 (0.1)	13.0 (0.2)	NA	NA	NA	3.9 (0.04)
	60	1.3	72.3 (1.0)	28.3 (0.4)	23.3 (0.3 ^e)	ND	10.3 (0.1)	6.6 (0.1)	NA	NA	NA	21.2 (0.27)
	90	1.2	73.8 (0.9)	25.2 (0.3)	24.1 (0.3 ^e)	5.2 (0.07)	0.1 (9.1)	5.5 (0.1)	0.9 (0.009)	1.1 (0.01 ^e)	1.3 (0.01)	20.8 (0.24)
438	1	2.8	82.8 (2.4)	66.1 (1.9)	7.7 (0.2 ^e)	ND	4.0 (0.1)	8.5 (0.3)	6.5 (0.2)	1.3 (0.04 ^e)	0.6 (0.02)	8.8 (0.24)
	29	2.45	81.6 (2.0)	53.1 (1.3)	28.6 (0.6 ^e)	ND	ND	12.0 (0.3)	5.4 (0.1)	3.1 (0.06 ^e)	2.1 (0.05)	6.4 (0.16)
	60	2.3	80.7 (1.8)	28.9 (0.7)	29.3 (0.6 ^e)	ND	11.3 (0.3)	8.1 (0.2)	2.5 (0.06)	2.5 (0.06 ^e)	1.3 (0.03)	11.3 (0.26)
	90	2.0	79.4 (1.5)	24.4 (0.5)	25.8 (0.5 ^e)	5.7 (0.1)	10.0 (0.2)	5.7 (0.1)	2.7 (0.06)	2.4 (0.06 ^e)	1.3 (0.03)	14.9 (0.3)

() : mg/kg、ND : 検出されず、NA : 該当なし

a : アセトニトリル/水抽出

b : アセトニトリル/抽出残渣を高温・加圧条件下でアセトニトリル/水抽出

c : 未同定画分のうち単一画分の最大値

d : 100%TRR からアセトニトリル/水抽出画分及び高速溶媒抽出画分の%TRR を差し引いて算出

e : 代謝物 M-1 としての値

④ りんごー2

りんご (品種 : Topaz) (BBCH70~72) に、水溶剤に調製した[tri-5,6-¹⁴C]メタミトロンを 350 又は 500 g ai/ha の用量で 2 回散布処理し、2 回目処理 1、30、60 及び 90 日後 (収穫期) に果実を採取して、植物代謝試験が実施された。

りんご試料中の残留放射能分布は表 21 に、りんご試料中の総残留放射能濃度及び代謝物は表 22 に示されている。

果実における主要成分として、未変化のメタミトロンが認められたほか、代謝物 M-1、M-3 及び M-33 が認められた。(参照 81、82、124、126)

表 21 りんご試料中の残留放射能分布

処理量 (g ai/ha)	画分		処理後日数(日)			
			1	30	60	90
350	総残留放射能	mg/kg	4.91	1.10	0.489	0.434
		mg/kg	4.31	0.171	0.0293	0.0491
	表面洗浄液	%TRR	87.8	15.5	6.0	11.3
		mg/kg	0.493	0.737	0.371	0.311
	抽出画分	%TRR	10.0	66.8	75.9	71.8
		mg/kg	0.109	0.196	0.0885	0.0733
500	抽出残渣	%TRR	2.2	17.8	18.1	16.9
		mg/kg	7.95	3.96	1.51	0.978
	表面洗浄液	mg/kg	6.84	1.00	0.201	0.110
		%TRR	86.0	25.4	13.2	11.2
	抽出画分	mg/kg	0.930	2.40	1.02	0.696
		%TRR	11.7	60.7	67.4	71.2
	抽出残渣	mg/kg	0.180	0.550	0.293	0.172
		%TRR	2.3	13.9	19.3	17.6

表 22 りんご試料中の総残留放射能濃度及び代謝物 (%TRR)

処理量 (g ai/ha)	処理後 日数 (日)	総残留 放射能 (mg/kg)	表面洗浄 液及び抽 出画分	代謝物					抽出 残渣
				メタミ トロン	代謝物 M-1	代謝物 M-3	代謝物 M-33	未同定 画分	
350	1	4.91	97.8 (4.81)	76.1 (3.74)	17.8 (0.877)	ND	ND	3.9 (0.191)	2.2 (0.109)
	30	1.10	82.3 (0.907)	24.9 (0.275)	19.0 (0.209)	4.8 (0.053)	12.9 (0.142)	20.7 (0.229) ^a	17.8 (0.196)
	60	0.489	81.9 (0.401)	8.9 (0.044)	15.4 (0.075)	7.7 (0.038)	21.2 (0.104)	37.9 (0.138) ^b	18.1 (0.0885)
	90	0.434	83.1 (0.360)	8.6 (0.037)	14.8 (0.064)	13.3 (0.058)	19.3 (0.084)	27.1 (0.118) ^c	16.9 (0.0733)
500	1	7.95	97.7 (7.77)	87.9 (7.00)	8.1 (0.645)	ND	ND	1.7 (0.134)	2.3 (0.180)
	30	3.96	86.1 (3.41)	47.1 (1.86)	21.5 (0.850)	4.0 (0.159)	4.0 (0.160)	9.5 (0.376)	13.9 (0.550)
	60	1.51	80.6 (1.22)	23.6 (0.358)	17.5 (0.266)	9.5 (0.143)	11.4 (0.172)	18.7 (0.282) ^d	19.3 (0.293)
	90	0.978	82.4 (0.806)	19.9 (0.195)	15.2 (0.149)	10.3 (0.101)	12.0 (0.117)	25.0 (0.243) ^e	17.6 (0.172)

() : mg/kg、ND : 検出されず

a : 複数の未同定画分の合計で、単一画分の最大値は 0.107 mg/kg(9.7%TRR)。

b : 複数の未同定画分の合計で、単一画分の最大値は 0.044 mg/kg(9.1%TRR)。

c : 複数の未同定画分の合計で、単一画分の最大値は 0.049 mg/kg(11.2%TRR)。

d : 複数の未同定画分の合計で、単一画分の最大値は 0.151 mg/kg(10.0%TRR)。

e : 複数の未同定画分の合計で、単一画分の最大値は 0.116 mg/kg(11.9%TRR)。

メタミトロンの植物における主要代謝経路は、①脱アミノ化による代謝物 M-1 の生成又はグルコース抱合による代謝物 M-8 の生成とそれに続く硫酸抱合による代謝物 M-29 及び M-30 の生成、②代謝物 M-1 のメチル基の水酸化による代謝物 M-3 の生成とそれに続くトリアジン環の開裂による代謝物 M-33 の生成と考えられた。ほかに、トリアジン環の開裂による代謝物 M-4、M-5、M-6、M-7 及び M-31 の生成が考えられた。

(2) 作物残留試験

てんさいを用いて、メタミトン並びに代謝物 M-1、M-5 及び M-6 を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 3 に示されている。

メタミトロンの最大残留値は、最終散布 57 日後に収穫したてんさい（根部）の 0.009 mg/kg であった。代謝物 M1、M5 及び M6 はいずれも検出限界未満であった。（参照 3、7、25、26）

(3) 後作物残留試験

てんさい（品種：サラ）の栽培中に 4,200 g ai/ha の用量でメタミトロンを 3 回散布処理した土壤に、後作物として小麦、ばれいしょ及びあずきを栽培して、メタミトン及び代謝物 M-1 を分析対象化合物とした後作物残留試験が実施された。

いずれの作物においても、メタミトン及び代謝物 M-1 は検出限界（0.005 mg/kg）未満であった。（参照 3、7、27）

(4) 家畜代謝試験

① ヤギー 1

泌乳ヤギ（ザーネン種、一群雌 1 頭）に、[phe-¹⁴C]メタミトロンを 0.011 mg/kg 体重/日（0.30 mg/kg 飼料相当）又は 1.0 mg/kg 体重/日（25 mg/kg 飼料相当）の用量で 1 日 1 回、7 日間カプセル経口投与して、家畜代謝試験が実施された。乳汁及び尿は 1 日 2 回、糞は 1 日 1 回、臓器及び組織は最終投与 6 時間後に採取された。

各試料中の残留放射能濃度は表 23 に、乳汁中の残留放射能濃度の推移は表 24 に、腎臓中の代謝物は表 25 に示されている。

投与放射能は、尿中に 54.1%TAR～59.0%TAR、糞中に 28.0%TAR～28.6%TAR 排泄され、乳汁中には 0.72%TAR～0.76%TAR 移行した。

乳汁中の残留放射能濃度は、初回投与後に定常状態に達し、0.011 mg/kg 体重/日投与群で最大 0.00497 µg/g、1.0 mg/kg 体重/日投与群で最大 0.433 µg/g 認められた。乳汁試料を乳脂肪及び脱脂乳に分離した結果、残留放射能濃度は乳脂肪

よりも脱脂乳の方が高かった。

臓器及び組織中の残留放射能濃度は肝臓及び腎臓で高く、最大で 1.27 µg/g (1.0 mg/kg 体重/日投与群の腎臓) 認められた。

腎臓中の主要成分として、代謝物 M-1 が最大 36.5%TRR 認められたほか、代謝物 M-2/M-18 が最大 14.0%TRR 認められた。（参照 7、28、124）

表 23 各試料中の残留放射能濃度

試料	試料採取 時期	投与量			
		0.011 mg/kg 体重/日		1.0 mg/kg 体重/日	
		µg/g	%TAR	µg/g	%TAR
乳汁	投与 1～7 日		0.76		0.72
肝臓	最終投与 6 時間後	0.0079	0.21	0.543	0.23
腎臓		0.0111	0.039	1.27	0.083
筋肉(脇腹部) ^a		0.00029	0.076	0.024	0.068
筋肉(腰部) ^a		0.00023	0.059	0.029	0.082
脂肪(皮下) ^a		0.00024	0.016	0.017	0.012
脂肪(大網) ^a		0.00019	0.013	0.022	0.016
脂肪(腎周囲) ^a		0.00021	0.014	0.020	0.014
消化管及び内容物			7.1		8.1
胆汁			0.129		0.040
血液 ^a			0.185		0.075
尿	投与 1～7 日		59.0		54.1
糞			28.6		28.0
ケージ洗浄液			1.4		1.1

/: 該当なし

^a: 筋肉（脇腹部）及び筋肉（腰部）はそれぞれ体重の 20%、脂肪（皮下）、脂肪（大網）及び脂肪（腎周囲）はそれぞれ体重の 5%、血液は体重の 7%として計算された。

表 24 乳汁中の残留放射能濃度の推移 (µg/g)

試料採取時期	投与量					
	0.011 mg/kg 体重/日			1.0 mg/kg 体重/日		
	乳汁 (全乳)	乳脂肪 (脂肪画分)	脱脂乳 (水相)	乳汁 (全乳)	乳脂肪 (脂肪画分)	脱脂乳 (水相)
投与 1 日午後	0.00425	0.00201	0.00435	0.339	0.152	0.357
投与 2 日午前	0.00037	0.00019	0.00039	0.039	0.016	0.041
投与 2 日午後	0.00409	0.00188	0.00412	0.373	0.156	0.397
投与 3 日午前	0.00032	0.00016	0.00033	0.045	0.017	0.047
投与 3 日午後	0.00429	0.00192	0.00444	0.374	0.153	0.399
投与 4 日午前	0.00041	0.00018	0.00043	0.045	0.019	0.047
投与 4 日午後	0.00497	0.00233	0.00515	0.378	0.153	0.401
投与 5 日午前	0.00038	0.00016	0.00036	0.041	0.018	0.043
投与 5 日午後	0.00443	0.00197	0.00443	0.379	0.158	0.404
投与 6 日午前	0.00039	0.00018	0.00038	0.042	0.017	0.043
投与 6 日午後	0.00488	0.00220	0.00502	0.377	0.164	0.402
投与 7 日午前	0.00043	0.00021	0.00042	0.041	0.017	0.042
投与 7 日午後	0.00479	0.00181	0.00486	0.433	0.130	0.466

表 25 腎臓中の代謝物 (%TRR)

投与量	総残留 放射能 (µg/g)	抽出 画分	代謝物		抽出残渣
			メタミトロン		
0.011 mg/kg 体重/日	0.0111	93.0 (0.0103)	ND	M-1[32.6(0.00362)]、 M-2/M-18[12.0(0.00133)]	10.3 (0.00114)
1.0 mg/kg 体重/日	1.27	91.9 (1.17)	1.02 (0.013)	M-1[36.5(0.463)]、 M-2/M-18[14.0(0.178)]、 M-19[5.43(0.069)]、 M-25[4.80(0.061)]、 未同定[1.10(0.014)]	15.7 (0.0199)

() : µg/g、ND : 検出されず

② ヤギー 2

ヤギ (Black Bengal、対照群 : 雌雄各 2 頭、投与群 : 一群雌雄各 3 頭) に、非標識メタミトロンを 278 mg/kg の用量で単回経口投与し、家畜代謝試験が実施された。また、一群雌雄各 2 頭に、非標識メタミトロンを 30 mg/kg の用量で 7 日間反復経口投与し、肝ミクロソーム中の CYP 含有量が測定された。

血中薬物動態学的パラメータは表 26 に示されている。

投与されたメタミトロンは速やかに吸収され、投与 4 時間後に $C_{\max}$ (84.3 µg/mL) に達した。 $T_{1/2}$ は 8.98 時間と算出された。

表 26 血中薬物動態学的パラメータ

投与量	278 mg/kg
性別	雌雄
T _{max} (hr)	4
C _{max} (μg/mL)	84.3
T _{1/2} (hr)	8.98
AUC(hr・μg/mL)	1,810

メタミトロンは、投与後 4 日の副腎 (50.0 μg/g) に最も多く残留し、続いて胆汁 (33.3 μg/g)、子宮 (30.8 μg/g)、腎臓 (24.0 μg/g)、第二胃¹ (22.8 μg/g) の順に多く認められた。投与後 7 日では、第二胃¹ (5.76 μg/g)、第四胃¹ (2.30 μg/g)、大腸¹ (2.15 μg/g)、第三胃¹ (1.92 μg/g)、第一胃¹ (1.62 μg/g)、小腸¹ (1.34 μg/g) 及び骨 (0.19 μg/g) に残留が認められた。代謝物 M-1 は投与後 4 日の小腸¹ (70.4 μg/g) において最も多く残留し、続いて心臓 (41.5 μg/g)、第二胃¹ (41.4 μg/g)、胆汁 (40.0 μg/g) の順に多く認められた。投与後 7 日では、小腸¹ (50.6 μg/g) に多く残留したほか、皮膚 (24.4 μg/g)、胆汁 (24.0 μg/g)、骨 (15.8 μg/g)、大腸¹ (4.68 μg/g)、肝臓 (3.76 μg/g) 及び脂肪 (0.85 μg/g) に残留が認められた。

糞及び尿中において、メタミトロン及び代謝物 M-1 が認められた。

メタミトロンは投与後 96 時間まで糞中に、投与後 72 時間まで尿中に認められた。代謝物 M-1 は投与後 168 時間まで糞中に、投与後 144 時間まで尿中に認められた。総残留濃度の 20%~26%が糞中に、34%~40%が尿中に排泄された。

肝ミクロソーム中の CYP 含有量は対照群 (1.65 nmol/mg) に対して投与群 (2.70 nmol/mg) で有意に増加した。(参照 29)

ヤギにおけるメタミトロンの主要代謝経路は、①脱アミノ化による代謝物 M-1 の生成、②代謝物 M-1 のフェニル環の水酸化による代謝物 M-2 及び M-18 の生成と M-18 のグルクロン酸抱合による代謝物 M19 の生成、③代謝物 M-1 のフェニル環の水酸化及びグルタチオン抱合に続く代謝物 M-25 の生成と考えられた。

5. 動物体内動態試験

(1) ラット①

① 吸収

a. 血中濃度推移

Wistar ラット (一群雌雄各 4 匹) に[phe-¹⁴C]メタミトロンを 2 mg/kg 体重 (以下[5. (1)]において「低用量」という。)若しくは 200 mg/kg 体重(以下[5. (1)]において「高用量」という。)で単回経口投与又は Wistar ラット (一群雄 4 匹)

¹ 消化管内容物を除く。

に低用量で反復経口投与（非標識体を 14 日間投与後、15 日目に標識体を単回経口投与。以下〔5.（1）〕において「反復投与」という。）して、血中濃度推移について検討された。

血漿中薬物動態学的パラメータは表 27 に示されている。

投与放射能は速やかに吸収され、低用量投与群では投与 0.33～0.66 時間後に、高用量投与群では投与 8 時間後に $C_{\max}$ に達した。 $T_{1/2}$ は 5.38～24.2 時間と算出された。また、AUC は高用量投与群のほうが低用量投与群よりも約 400～600 倍高かった。（参照 3、7、30、124、126）

表 27 血漿中薬物動態学的パラメータ

投与群	単回投与				反復投与
投与量	2 mg/kg 体重		200 mg/kg 体重		2 mg/kg 体重/日
性別	雄	雌	雄	雌	雄
$T_{\max}(\text{hr})$	0.66	0.66	8	8	0.33
$C_{\max}(\mu\text{g/mL})$	1.76	2.06	120	141	1.86
$T_{1/2}(\text{hr})$	9.71	21.3	9.22	5.38	24.2
$\text{AUC}_{0 \rightarrow 48}(\text{hr} \cdot \mu\text{g/mL})$	3.13	5.25	1,880	2,390	3.89
$\text{AUC}_{0 \rightarrow \infty}(\text{hr} \cdot \mu\text{g/mL})$	3.16	5.98	1,890	2,400	4.39

b. 吸収率

胆汁中排泄試験〔5.（1）④b.〕より得られた低用量単回経口投与 24 時間後の胆汁、尿及び消化管を除く動物体中放射能の合計から、雄の吸収率は 91.0%～105%と算出された。

② 分布

血中濃度推移試験〔5.（1）①a.〕の単回及び反復投与群の投与 48 時間後に、血液、臓器及び組織を採取して、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織中の残留放射能濃度は表 28 に示されている。

臓器及び組織中の残留放射能は主に肝臓及び腎臓に高く認められた。（参照 3、7、30、124、126）

表 28 主要臓器及び組織中の残留放射能濃度 (µg/g)

投与群	投与量	性別	投与 48 時間後
単回 投与	2 mg/kg 体重	雄	肝臓(0.109)、腎臓(0.0274)、消化管(0.0077)、赤血球(0.0040)、皮膚(0.0036)、肺(0.0034)、大腿骨(0.0030)、脾臓(0.0024)、血漿(0.0024)
		雌	肝臓(0.0860)、腎臓(0.0512)、消化管(0.0169)、副腎(0.0111)、皮膚(0.0056)、赤血球(0.0055)、肺(0.0050)、子宮(0.0043)、卵巣(0.0043)、大腿骨(0.0043)、脾臓(0.0040)、脳(0.0029)、カーカス ² (0.0029)、血漿(0.0029)
	200 mg/kg 体重	雄	肝臓(5.26)、消化管(1.89)、腎臓(1.86)、肺(0.351)、赤血球(0.318)、皮膚(0.252)、脾臓(0.239)、カーカス(0.230)、大腿骨(0.230)、血漿(0.207)
		雌	肝臓(9.44)、消化管(9.04)、腎臓(3.84)、肺(0.811)、カーカス(0.768)、赤血球(0.750)、脾臓(0.598)、子宮(0.595)、血漿(0.536)
反復 投与	2 mg/kg 体重/日	雄	肝臓(0.0572)、腎臓(0.0260)、消化管(0.0110)、赤血球(0.0031)、肺(0.0029)、脾臓(0.0027)、カーカス(0.0025)、皮膚(0.0022)、血漿(0.0016)

・消化管は内容物を含むか不明

③ 代謝

尿及び糞中排泄試験 [5.(1)④a.] で得られた尿及び糞並びに胆汁中排泄試験 [5.(1)④b.] で得られた尿及び胆汁を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞及び胆汁中における代謝物は表 29 に示されている。

尿及び糞中において未変化のメタミトロンが認められ、胆汁中では認められなかった。主要代謝物は尿では M-20、糞では M-1 及び M-18、胆汁では M-23 及び M-24 であった。(参照 3、7、30、124、126)

² 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 29 尿、糞及び胆汁中における代謝物 (%TAR)

投与群	投与量	性別	試料	メタミ トロン	代謝物
単回 投与	2 mg/kg 体重	雄	尿 (0～48 時間) ^a	0.38	M-20(20.3)、M-2(6.19)、M-21(5.74)、 M-3(4.56)、M-25(3.09)、M-1(1.57)、 M-22(1.31)、M-18(1.24)、M-19(0.74)
			尿 (0～48 時間) ^b	ND	M-20(14.3)、M-25(3.19)、M- 21(3.15)、M-3(2.80)、M-2(2.75)、M- 1(1.73)、M-18(1.29)、M-19(0.72)、M- 22(0.47)
			糞 (0～48 時間) ^a	0.20	M-18(17.0)、M-1(8.79)、M-2(5.03)、 M-20(3.60)、M-25(1.63)、M- 21(0.95)、M-3(0.88)
			胆汁 (0～8 時間)	ND	M-23(23.1)、M-24(12.6)、M- 25(3.30)、M-26(2.21)、M-21(1.11)、 M-20(0.40)
	200 mg/kg 体重	雌	尿 (0～24 時間) ^a	0.50	M-20(13.5)、M-2(5.65)、M-21(5.25)、 M-3(4.52)、M-25(3.37)、M-1(2.24)、 M-22(1.94)、M-19(1.04)、M-18(0.84)
			糞 (0～24 時間) ^a	0.24	M-18(14.3)、M-1(7.76)、M-20(7.43)、 M-2(5.37)、M-21(2.40)、M-3(0.66)、 M-25(0.56)
		雄	尿 (0～48 時間)	1.59	M-20(10.7)、M-1(6.45)、M-2(5.47)、 M-21(4.06)、M-3(3.77)、M-25(2.20)、 M-19(1.49)、M-22(1.12)、M-18(0.44)
			糞 (0～48 時間)	1.10	M-18(11.4)、M-1(10.3)、M-2(6.33)、 M-25(4.01)、M-20(1.37)、M- 21(1.36)、M-3(1.00)
		雌	尿 (0～48 時間)	3.04	M-20(8.95)、M-1(8.20)、M-2(8.07)、 M-3(6.60)、M-21(6.58)、M-25(3.71)、 M-22(2.35)、M-19(2.04)、M-18(0.84)
			糞 (0～48 時間)	1.22	M-18(12.8)、M-1(9.72)、M-2(7.15)、 M-21(2.95)、M-20(2.27)、M-3(0.70)、 M-25(0.62)
反復 投与	2 mg/kg 体重/ 日	雄	尿 (0～24 時間)	0.90	M-20(10.9)、M-2(6.16)、M-3(4.66)、 M-25(4.34)、M-21(3.09)、M-1(1.61)、 M-18(1.41)、M-19(1.12)、M-22(0.89)
			糞 (0～24 時間)	ND	M-18(15.4)、M-1(9.29)、M-2(4.82)、 M-20(4.23)、M-25(1.54)、M- 21(0.79)、M-3(0.41)

ND：検出されず

a：尿及び糞中排泄試験[5.(1)④a.]で得られた試料

b：胆汁排泄試験[5.(1)④b.]で得られた試料

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

血中濃度推移試験 [5.(1)①a.] の単回及び反復投与群から得られた尿及び

糞を試料として、排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の尿及び糞中排泄率は表 30 に示されている。

いずれの投与群においても、メタミトロンの排泄は速やかであり、投与後 48 時間で 94.8%TAR～107%TAR が尿及び糞中に排泄された。（参照 3、7、30、124、126）

表 30 投与後 48 時間の尿及び糞中排泄率（%TAR）

試料	単回投与				反復投与
	2 mg/kg 体重		200 mg/kg 体重		2 mg/kg 体重/日
	雄	雌	雄	雌	雄
尿	55.3	47.4	45.4	60.6	45.9
糞	50.4	52.6	50.0	46.0	48.9
消化管を除く動物体	0.430	0.380	0.259	0.526	0.272
消化管	0.0537	0.105	0.133	0.493	0.0874

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 又は 6 匹）に[phe-¹⁴C]メタミトロンを低用量で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 24 時間で尿中に 34.2%TAR～40.5%TAR、糞中に 2.39%TAR～2.94%TAR 排泄され、消化管を除く動物体中残存率は 0.431%TAR～0.433%TAR、消化管中残存率は 0.292%TAR～4.85%TAR であった。胆汁中排泄率は 56.4%TAR～63.9%TAR であり、主に胆汁を介して糞中に排泄されると考えられた。（参照 3、7、30、124、126）

（2）ラット②

Wistar ラット（一群雄 5 匹）に[phe-¹⁴C]メタミトロンを 2 mg/kg 体重で単回経口投与し、動物体内動態試験が実施された。

① 分布

投与 0.5、2 及び 6 時間後に採取した血液、肝臓、腎臓及び皮膚を試料として、体内分布試験が実施された。

血液、肝臓、腎臓及び皮膚における残留放射能濃度は表 31 に示されている。

残留放射能は肝臓、皮膚及び腎臓に多く分布した。（参照 3、7、31、124、126）

表 31 血液、肝臓、腎臓及び皮膚における残留放射能濃度 (%TAR)

性別	採取時間 (hr)	残留放射能濃度
雄	0.5	肝臓(10.2)、皮膚(9.82)、腎臓(3.26)、赤血球(0.975)、血漿(0.662)
	2	肝臓(2.67)、皮膚(1.67)、腎臓(1.10)、血漿(0.144)、赤血球(0.127)
	6	肝臓(1.07)、皮膚(0.552)、腎臓(0.293)、血漿(0.0384)、赤血球(0.0382)

② 代謝

投与 0.5、2 及び 6 時間後に採取した血漿、肝臓及び腎臓を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

血漿、肝臓及び腎臓中の代謝物は表 32 に示されている。

血漿、肝臓及び腎臓中において未変化のメタミトロンが認められた。代謝物として、血漿及び腎臓中では M-1、M-20、M-25 等が、肝臓中では M-1、M-20、M-23、M-25、M-26 等が認められた。（参照 3、7、31、124、126）

表 32 血漿、肝臓及び腎臓中の代謝物 (%TRR)

性別	試料	採取時間 (hr)	メタミ トロン	代謝物
雄	血漿	0.5	8.20	M-1(67.1)、M-20(5.94)、M-23(4.57)、M-2(2.82)、M-3(2.69)、M-25(2.07)、M-21(1.47)、M-19(1.07)
		2	3.02	M-20(21.0)、M-1(13.8)、M-25(11.0)、M-21(7.64)、M-2(5.77)、M-3(4.79)、M-23(2.40)、M-19(2.19)
		6	3.73	M-1(35.3)、M-20(18.4)、M-25(9.67)、M-2(8.34)、M-3(7.36)、M-21(3.48)、M-19(1.92)
	肝臓	0.5	8.92	M-1(27.9)、M-23(18.8)、M-20(10.3)、M-26(8.52)、M-25(6.22)、M-3(3.05)、M-21(1.87)、M-2(1.64)
		2	0.74	M-23(17.5)、M-25(15.1)、M-26(10.0)、M-20(9.06)、M-1(8.56)、M-3(3.98)、M-21(3.07)、M-2(2.06)
		6	0.29	M-23(23.8)、M-25(13.4)、M-20(9.84)、M-1(8.57)、M-26(2.40)、M-3(1.82)、M-21(1.72)、M-2(1.39)
	腎臓	0.5	3.45	M-1(57.8)、M-25(9.67)、M-20(9.04)、M-2(5.40)、M-3(4.70)、M-22(2.53)、M-21(1.44)
		2	0.91	M-25(33.4)、M-1(21.0)、M-20(12.3)、M-2(4.43)、M-3(3.83)、M-21(2.83)、M-22(1.51)
		6	3.29	M-25(23.7)、M-1(20.5)、M-20(13.0)、M-2(5.21)、M-3(4.35)、M-21(3.15)、M-22(0.46)

③ 排泄

投与 0.5、2 及び 6 時間後に採取した尿を試料として、排泄試験が実施された。尿中排泄率は表 33 に示されている。

投与後 6 時間の尿中排泄率は 36.4%TAR であった（参照 3、7、31、124、126）

表 33 尿中排泄率 (%TAR)

試料	採取時間		
	投与後 0.5 時間	投与後 2 時間	投与後 6 時間
尿	2.72	21.2	36.4
消化管を除く動物体	49.5	12.5	4.37
糞及び消化管	46.9	65.7	58.2

(3) ラット③

SD ラット（一群雌 4 匹）に非標識メタミトロンを 0.94 mg/kg 体重で 13 日間反復経口投与した後に[phe-¹⁴C]メタミトロンを同用量で単回経口投与して、動物体内動態試験が実施された。

① 分布

最終投与後 7 日に採取した血液、脳、脊髄、脂肪、肝臓、腎臓、心臓及び卵巣を試料として、体内分布試験が実施された。

残留放射能は脂肪、肝臓及び腎臓において僅かに認められ、そのほかの臓器及び組織では認められなかった。（参照 3、7、32、124、126）

② 代謝

尿及び糞中排泄試験〔5.(4)③〕で得られた尿を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿中において未変化のメタミトロン (0.22%TAR) が認められたほか、代謝物 M-1 (7.61%TAR)、M-2 (12.5%TAR) 及び M-3 (10.4%TAR) が認められた。（参照 3、7、32、124、126）

③ 排泄

最終投与後 7 日までの尿、糞及びケージ洗浄液を採取して、尿及び糞中への排泄試験が実施された。

メタミトロンの排泄は速やかであり、最終投与後 24 時間で尿及びケージ洗浄液中に 56.7%TAR～59.6%TAR、糞中に 35.9%TAR～38.8%TAR 排泄され、最終投与後 168 時間で尿及びケージ洗浄液中に 60.6%TAR が、糞中には 40.3%TAR が排泄された。（参照 3、7、32、124、126）

(4) ラット④

① 分布

SD ラット（一群雌 2 匹）に、[phe-¹⁴C]メタミトロンを 1 mg/kg 体重で単回静脈内投与して、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織中の残留放射能濃度は表 34 に示されている。

主要臓器及び組織中の残留放射能は、主に肝臓及び腎臓に高く認められ、投与 1 時間後に全ての臓器及び組織中の濃度が最高となった。(参照 3、7、33、124、126)

表 34 主要臓器及び組織中の残留放射能濃度 (µg/g)

投与方法	投与量	性別	採取時間 (hr)	残留放射能濃度
単回 静脈内	1 mg/kg 体重	雌	1	腎臓(1.82)、肝臓(0.528)、血液(0.124)、卵巣(0.099)、心臓(0.086)、脊髄(0.043)、脂肪(0.036)、脳(0.023)
			4	腎臓(0.383)、肝臓(0.101)、脊髄(0.027)、卵巣(0.016)、血液(0.012)、心臓(0.010)、脂肪(0.006)、脳(0.003)
			24	肝臓(0.033)、腎臓(0.030)、脊髄(0.007)、卵巣(0.005)、心臓(0.002)、脂肪(0.002)、血液(0.002)、脳(0.001)
			168	肝臓(0.010)、脊髄(0.009)、腎臓(0.006)、卵巣(0.006)、心臓(0.002)、脂肪(0.002)、脳(0.001)、血液(0.001)

② 代謝

排泄試験 [5.(4)③] で得られた 200 mg/kg 体重単回経口投与群の投与後 24 時間の尿 (雌雄のプール試料) を試料とし、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿中において未変化のメタミトロン (0.88% TAR) が認められたほか、代謝物 M-1 (12.7% TAR)、M-2/M-18 (8.32% TAR)、M-3 (3.06% TAR)、M-28 (1.31% TAR) 及び M-27 (0.88% TAR) が認められた。(参照 3、7、33、124、126)

③ 排泄

SD ラット (一群雌雄各 4 匹) に、[phe-¹⁴C]メタミトロンを 1 mg/kg 体重若しくは 200 mg/kg 体重で単回経口投与又は 1 mg/kg 体重の用量で単回静脈内投与して、排泄試験が実施された。

投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 35 に示されている。

いずれの投与群においてもメタミトロンの排泄は速やかであり、投与後 24 時間で尿中に 42.8% TAR～58.0% TAR、糞中に 27.3% TAR～53.4% TAR 排泄された。(参照 3、7、33、124、126)

表 35 投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与方法	投与量	採取時間 (hr)	雄		雌	
			尿	糞	尿	糞
単回 経口	1 mg/kg 体重	0～24	56.7	36.7	52.3	40.1
		0～48	57.7	39.2	53.0	42.2
		0～96	57.8	39.3	53.3	42.5
		0～168	57.9	39.3	53.5	42.6
	200 mg/kg 体重	0～24	44.7	32.8	42.8	27.3
		0～48	50.6	55.3	56.0	40.3
		0～96	51.1	55.9	56.5	41.2
		0～168	51.3	56.0	56.5	41.5
単回 静脈内	1 mg/kg 体重	0～24	58.0	53.4	52.8	32.8
		0～48	58.8	54.9	54.3	39.7
		0～96	59.1	55.2	54.8	40.3
		0～168	59.3	55.5	55.2	40.7

(5) ラット⑤

① 吸収

a. 血中濃度推移

SD ラット（一群雄 5 匹）に[phe-¹⁴C]メタミトロン又は[tri-3-¹⁴C]メタミトロンを 5 mg/kg 体重で単回経口投与して、血中濃度推移について検討された。

血漿中薬物動態学的パラメータは表 36 に示されている。

いずれの標識体においても、投与放射能は速やかに吸収され、投与 1 時間後に C_{max} に達し、その後二相性の減衰を示した。（参照 3）

表 36 血漿中薬物動態学的パラメータ

標識体		[phe- ¹⁴ C]メタミトロン	[tri-3- ¹⁴ C]メタミトロン
投与量		5 mg/kg 体重	5 mg/kg 体重
性別		雄	雄
$T_{max}(hr)$		1.0	1.0
$C_{max}(\mu g/g)$		7.25	4.00
$T_{1/2}(hr)$	α 相	0.40	0.46
	β 相	6.6	8.1
$AUC(hr \cdot \mu g/g)$		15.0	7.1

b. 吸収率

胆汁中排泄試験 [5. (5)④c.] より得られた投与 24 時間後の胆汁及び尿中放射能の合計から、雄の吸収率は 98%～98.8%と算出された。

② 分布

SD ラット（一群雄 5 匹）に[phe-¹⁴C]メタミトロンを 5 mg/kg 体重で単回経口投与又は[tri-3-¹⁴C]メタミトロンを 0.1 若しくは 5 mg/kg 体重で単回経口投与し

て体内分布試験が実施された。また、SD ラット（一群雄 1 又は 2 匹）に[phe-¹⁴C]メタミトロン又は[tri-3-¹⁴C]メタミトロンを、5 mg/kg 体重で単回経口投与若しくは単回静脈内投与して、全身オートラジオグラフィーによる分析が行われた。

主要臓器及び組織中の残留放射能濃度は表 37 に示されている。

臓器及び組織中の残留放射能は主に肝臓及び腎臓に高く認められた。

全身オートラジオグラフィーでは、[phe-¹⁴C]メタミトロンは、静脈内投与 5 分後に骨組織を除く全ての臓器・組織に分布し、特に肝臓、腎臓及び鼻粘膜で高く認められた。経口投与 8 時間後には肝臓、腎臓、消化管内腔で高い放射能が認められ、経口投与 48 時間後には肝臓、腎臓及び消化管で僅かに認められたほかは検出されなかった。[tri-3-¹⁴C]メタミトロンにおいても静脈内投与 3 分後に密な骨組織及び脂肪を除く全ての臓器・組織に分布し、主に脳、脊髄、肝臓、腎臓（腎乳頭を除く。）、舌筋、大動脈及び副腎において高く認められた。経口投与 48 時間後では、肝臓及び腎臓で相対的に高い濃度の放射能が認められた。（参照 3）

表 37 主要臓器及び組織中の残留放射能濃度（μg/g）

標識体	投与量	性別	投与後 48 時間 ^b	投与後 144 時間
[phe- ¹⁴ C] メタミトロン	5 mg/kg 体重	雄	肝臓(0.310)、腎臓(0.110)、動脈(0.029)、甲状腺(0.012)、副腎(0.012)、腎脂肪(0.010)、精巣(0.010)、血液(0.009)、血漿(0.009)、赤血球(0.008)	肝臓(0.170)、腎臓(0.042)、動脈(0.014)、甲状腺(0.008)、赤血球(0.006)、血液(0.004)、皮膚(0.003)、血漿(0.003)
[tri-3- ¹⁴ C] メタミトロン	0.1 mg/kg 体重 ^a	雄	肝臓(0.008)、腎臓(0.0062)、血清(0.0011)、赤血球(0.00058)	肝臓(0.0031)、腎臓(0.0025)、赤血球(0.00029)、血清(0.00019)
	5 mg/kg 体重	雄	肝臓(0.42)、腎臓(0.29)、皮膚(0.04)、大動脈(0.04)、血清(0.04)、副腎(0.03)、血液(0.03)、精巣(0.02)、赤血球(0.02)	肝臓(0.17)、腎臓(0.13)、副腎(0.02)、大動脈(0.02)、血清(0.01)

^a：肝臓、腎臓、赤血球及び血清のみ分析

^b：[tri-3-¹⁴C]メタミトロン投与群は投与後 24 時間

③ 代謝

SD ラット（一群雄 4 匹）に[phe-¹⁴C]メタミトロンを 5 mg/kg 体重で単回経口投与して得られた尿、SD ラット（一群雄 5 匹）に[phe-¹⁴C]メタミトロンを 10 mg/kg 体重で単回経口投与して得られた糞又は SD ラット（一群雌雄各 7 匹）に[tri-3-¹⁴C]メタミトロンを 5.6～7.2 mg/kg 体重で単回経口投与して得られた尿を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿及び糞中の代謝物は表 38 に示されている。

尿及び糞中において未変化のメタミトロンが認められたほか、代謝物 M-1、M-2 及び M-3 が認められた。（参照 3）

表 38 尿及び糞中の代謝物 (%TAR)

標識体	投与量	試料	採取時間 (hr)	性別	メタミトロン	代謝物
[phe- ¹⁴ C] メタミ トロン	5 mg/kg 体重	尿	8	雄	0.96～1.1 ^a	M-2(7.7～9.1) ^a 、M-3(4.5～5.3) ^a 、M-1(4.5～5.3) ^a
	10 mg/kg 体重	糞	24	雄	1.0～1.2 ^b	M-2(12.1～14.7) ^b 、M-1(8.6～10.4) ^b 、M-3(0.9～1.1) ^b
[tri-3- ¹⁴ C] メタミ トロン	5.6～7.2 mg/kg 体重	尿	24	雄	0.25	M-1(7.7)、M-3(6.0)、M-2(4.5)
				雌		

a：投与放射能の 48%～57%が尿中に排泄されたとして算出した値

b：投与放射能の 43%～52%が糞中に排泄されたとして算出した値

ラットにおけるメタミトロンの主要代謝経路は、①脱アミノ化による代謝物 M-1 の生成、②代謝物 M-1 のフェニル環又はメチル基の水酸化による代謝物 M-2、M-3 又は M-18 の生成及びこれら水酸化体のグルクロン酸抱合（代謝物 M-19 の生成を含む。）、③メタミトロン又は代謝物 M-1 のフェニル環の水酸化及びグルタチオン抱合による代謝物 M-26 及び M-23 の生成とそれに続く代謝物 M-24 及び M-25 の生成、④代謝物 M-1 のフェニル環の酸化的開環及び再転移反応による代謝物 M-20 の生成とそれに続く代謝物 M-21 の生成、⑤代謝物 M-1 のトリアジノン環の窒素の酸化による代謝物 M-22 の生成であると考えられた。

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

SD ラット（一群雄 5 匹）に[phe-¹⁴C]メタミトロン若しくは[tri-3-¹⁴C]メタミトロンを 0.05、0.5 若しくは 5 mg/kg 体重で単回経口投与、SD ラット（一群雌 5 匹）に[phe-¹⁴C]メタミトロンを 5 mg/kg 体重で単回経口投与、SD ラット（一群雌雄各 7 匹）に[tri-3-¹⁴C]メタミトロンを 5.6～7.2 mg/kg 体重で単回経口投与又は SD ラット（一群雄 5 匹）に[phe-¹⁴C]メタミトロン若しくは[tri-3-¹⁴C]メタミトロンを 5 mg/kg 体重で単回静脈内投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の尿、糞及び呼気中排泄率は表 39 に示されている。

いずれの投与群においても、メタミトロンの排泄は速やかであり、投与後 48 時間で 98.1%TAR～99.7%TAR が尿及び糞中に排泄された。（参照 3）

表 39 投与後 48 時間の尿、糞及び呼気中排泄率 (%TAR)

標識体	[phe- ¹⁴ C]メタミトロン					[tri-3- ¹⁴ C]メタミトロン					
試料	単回経口				単回 静脈内	単回経口					単回 静脈内
	0.05 mg/kg 体重	0.5 mg/kg 体重	5 mg/kg 体重		5 mg/kg 体重	0.05 mg/kg 体重	0.5 mg/kg 体重	5 mg/kg 体重	5.6~7.2 mg/kg 体重		5 mg/kg 体重
	雄	雄	雄	雌	雄	雄	雄	雄	雄	雌	雄
尿	54.2	47.5	56.1	57.2	56.7	52	52	55	47.7	51.2	55
糞	43.9	52.1	43.4	42.5	43.0	47	46	43			43
消化管 を除く 動物体	<1.7	0.37	0.31	0.27	0.30	0.9	<2	<2			<2
消化管	0.27	0.044	0.19	0.063	0.053						

/: 該当なし

b. 呼気中排泄

SD ラット（一群雄 4 匹）に[phe-¹⁴C]メタミトロンを 5 mg/kg 体重で単回経口投与して、呼気中排泄試験が実施された。

投与後 24 時間の呼気中に 0.04%TAR が排泄された。（参照 3）

c. 胆汁中排泄

SD ラット（一群雄 4 匹）に[phe-¹⁴C]メタミトロン又は[tri-3-¹⁴C]メタミトロンを 5 mg/kg 体重で単回十二指腸内投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

尿、糞及び胆汁中排泄率は表 40 に示されている。

投与後 24 時間の排泄率は胆汁中で 63.6%TAR~65%TAR、尿中で 33%TAR~35.2%TAR、糞中で 0.93%TAR~1.3%TAR であり、主に胆汁中に排泄されると考えられた。（参照 3）

表 40 尿、糞及び胆汁排泄率 (%TAR)

標識体	[phe- ¹⁴ C]メタミトロン		[tri-3- ¹⁴ C]メタミトロン	
試料	投与後 8 時間	投与後 24 時間	投与後 8 時間	投与後 24 時間
尿	34.0	35.2	—	33
糞	—	0.93	—	1.3
胆汁	63.3	63.6	64	65

—: 分析せず

(6) ラット⑥

① 吸収

a. 血中濃度推移

SD ラット（一群雌雄各 4 匹）に、非標識メタミトロンを 2,000 mg/kg 体重(雄)

又は 1,360 mg/kg 体重（雌）で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

投与されたメタミトロンは速やかに吸収され、雄で投与 2 時間後、雌で投与後 3.5 時間以内に $C_{\max}$ （雄：66.0 mg/L、雌：40.0 mg/L）に達した。 $T_{1/2}$ は雄で 2.12 時間、雌で 7.34 時間であり、経口投与時の全身クリアランスは雄で 2.58 L/(hr·kg)、雌で 0.78 L/(hr·kg)であった。（参照 34、124、126）

② 分布

SD ラット（雄 24 匹）に、非標識メタミトロンを 2,000 mg/kg 体重で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

投与したメタミトロンは、採取した全ての試料（心臓、肝臓、脾臓、肺、腎臓、脳、精巣、筋肉、脂肪及び血液）において検出され、投与後 4 時間の肝臓（111 mg/kg）で最も高く認められた。（参照 34、124、126）

③ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

SD ラット（雄 4 匹）に、非標識メタミトロンを 2,000 mg/kg 体重で単回経口投与し、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与されたメタミトロンは投与後 7 日で糞中に 71.4%、尿中に 8.91%排泄された。（参照 34、124、126）

（7）ラット（全身オートラジオグラフィー）

Wistar ラット（一群雌雄各 1 匹）に[phe- 14 C]メタミトロンを 5 mg/kg 体重で単回経口投与し、投与 1、4、8、24 及び 48 時間後に定量的全身オートラジオグラムを作製し、組織分布を観察して体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織中の残留放射能濃度は表 41 に示されている。

最高放射能濃度は投与 1 時間後に認められ、腎髄質、腎皮質、肝臓及び副腎に高い放射能が認められた。性別の違いによる大きな差は認められなかった。（参照 3、7、35、124、126）

表 41 主要臓器及び組織中の残留放射能濃度 (µg/g)

投与後時間 (hr)	雄	雌
1	腎髄質(8.55)、腎皮質(7.02)、肝臓(3.46)、副腎(2.56)、血液(2.02)	腎髄質(7.26)、肝臓(2.93)、腎皮質(2.92)、副腎(2.55)、血液(1.87)
4	腎髄質(0.987)、肝臓(0.412)、腎皮質(0.189)、血液(0.054)	腎髄質(2.49)、肝臓(0.525)、腎皮質(0.333)、血液(0.092)
8	腎髄質(1.24)、肝臓(0.420)、腎皮質(0.187)、血液(0.061)	腎髄質(2.16)、肝臓(0.378)、腎皮質(0.254)、副腎(0.067)、血液(0.060)
24	肝臓(0.102)、腎髄質(0.088)、腎皮質(0.019)、甲状腺(0.010)、副腎(0.006)、血液(0.005)	腎髄質(0.200)、肝臓(0.121)、腎皮質(0.024)、副腎(0.009)、血液(0.008)
48	肝臓(0.063)、腎髄質(0.052)、腎皮質(0.009)、甲状腺(0.006)、副腎(0.003) ^a 、血液(0.002) ^a	腎髄質(0.087)、肝臓(0.073)、腎皮質(0.013)、甲状腺(0.006)、血液(0.005)

^a : 検出限界未満

(8) ヒト、ラット及びイヌ肝ミクロソームにおける代謝比較試験 (*in vitro*)

ヒト、ラット及びイヌの肝ミクロソームに、¹⁴C-メタミトロン（標識位置不明）を NADPH 存在下で添加し、37℃で 10～45 分間インキュベートして、代謝比較試験が実施された。

ヒト、ラット及びイヌ肝ミクロソームにおいて、代謝物 M-1 が認められ、10 分間インキュベート後の試料において 5%TAR、6%TAR 及び 5%TAR、30 分間インキュベート後の試料において 8%TAR、14%TAR 及び 11%TAR であった。

ヒト、ラット及びイヌに特異的な代謝物は認められなかった。(参照 124、126)

6. 急性毒性試験等

(1) 急性毒性試験（経口投与）

メタミトロン（原体）のラット及びマウスを用いた急性毒性試験（経口投与）が実施された。

結果は表 42 に示されている。(参照 3、7、36、37、83～85、123、124、126、127)

表 42 急性毒性試験概要（経口投与、原体）

動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
	雄	雌	
Wistar ラット ^a 雌雄各 5 匹 (参照 36)	1,180	1,480	投与量： 雄：1,000、1,120、1,250、1,400 mg/kg 体重 雌：1,250、1,600、1,700 mg/kg 体重 雄： 1,400 mg/kg 体重：立毛 1,250 mg/kg 体重：反射低下(投与 6 時間後～2 日後) 1,000 mg/kg 体重以上：自発運動低下、反応性低下、歩行失調、痙攣、努力呼吸、眼瞼裂狭小、側臥位、呼吸音、眼瞼閉鎖、強直性痙攣(投与 20 分後～3 日後) 雌： 1,600 mg/kg 体重以上：眼瞼閉鎖、側臥位、強直性痙攣、呼吸音(投与 2 時間後～2 日後) 1,250 mg/kg 体重以上：自発運動低下、反応性低下、努力呼吸、眼瞼裂狭小、歩行失調、痙攣(投与 30 分後～3 日後) 1,250 mg/kg 体重：下痢(投与 2 時間後)、痙攣歩行(投与 6 時間後～3 日後) 雄：1,000 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：1,250 mg/kg 体重以上で死亡例
SD ラット 雌雄各 5 匹 ^b (参照 83、126)	>2,000		投与量：2,000 mg/kg 体重 雌雄：運動失調、円背位、呼吸数減少、立毛、眼瞼下垂、嗜眠、努力呼吸(投与 1 時間後～2 日後) 雄：死亡例なし 雌：2,000 mg/kg 体重で死亡例
Wistar ラット 雌雄各 5 匹 ^b (参照 84、126)	3,340		投与量：1,500、2,500、4,000 mg/kg 体重 4,000 mg/kg 体重：運動失調(軽度)(発現時期不明) 2,500 mg/kg 体重以上：嗜眠、尿失禁(発現時期不明) 雌雄：2,500 mg/kg 体重以上で死亡例

動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
	雄	雌	
NMRI マウス ^a 雌雄各 5 匹 ^c (参照 37)	691	644	投与量： 雄：630、710、1,000、1,250 mg/kg体重 雌：500、630、710、1,000 mg/kg 体重 雄： 1,250 mg/kg 体重：流涎増加(投与 2～4 時間後) 1,000 mg/kg 体重以上：開脚歩行、一時的な振戦(投与 2 時間後～3 日後) 710 mg/kg 体重以上：側臥位、強直性痙攣、歩行失調(投与 35 分後～3 日後) 630 mg/kg 体重以上：自発運動低下、反応性低下、努力呼吸、痙攣性歩行、痙攣、眼瞼裂狭小、立毛(投与 5 分後～3 日後) 雌： 710 mg/kg 体重：旋回行動、自発運動増加(投与 3 時間後～2 日後) 630 mg/kg 体重以上：一時的な振戦、強直性痙攣、側臥位、歩行失調、開脚歩行(投与 25 分後～2 日後) 500 mg/kg 体重以上：反応性低下、自発運動低下、努力呼吸、痙攣性歩行、眼瞼裂狭小、立毛(投与 10 分後～3 日後) 雄：710 mg/kg体重以上で死亡例 雌：500 mg/kg 体重以上で死亡例
Swiss マウス 雌雄各 5 匹 ^b (参照 85、126)	863		投与量：400、700、1,000、1,500、2,500、4,000 mg/kg 体重 雄： 1,000 mg/kg 体重以上：運動失調、振戦(発現時期不明) 700 mg/kg 体重：運動失調、嗜眠(発現時期不明) 400 mg/kg 体重：嗜眠(発現時期不明) 雌： 1,000 mg/kg 体重以上：運動失調、振戦(発現時期不明) 700 mg/kg 体重：運動失調、嗜眠、振戦 400 mg/kg 体重：嗜眠、運動失調(軽度)(発現時期不明) 雌雄：700 mg/kg 体重以上で死亡例

^a：溶媒として 0.5%CMC 懸濁液が用いられた。

^b：溶媒としてラッカセイ油が用いられた。

^c：雄の 710 mg/kg 体重投与群は 10 匹で実施された。

(2) 一般薬理試験

メタミトロンのラット、マウス、モルモット及びイヌを用いた一般薬理試験が実施された。

結果は表 43 に示されている。(参照 3、7、38～50、123、124、126)

表 43 一般薬理試験概要

試験の種類		動物種	動物数 匹/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢神経系	一般状態 (Irwin 変法)	NMRI マウス	雄 6	0、30、100、 300 (経口) ^a	30	100	100 mg/kg 体重以上：鎮静、腹臥位、眼瞼下垂及び立毛(投与 15 分～3 時間後)
	筋弛緩作用 (懸垂法)、運動協調性、痛覚反応	NMRI マウス	雄 10	0、30、100、 300 (経口) ^a	100	300	300 mg/kg 体重：落下動物数増加(投与 40 分後)
	体温	Wistar ラット	雄 6	0、10、30、 100、300、 1,000 (経口) ^a	30	100	100 mg/kg 体重以上：体温低下(投与 30 分以降)
		SD ラット	雄 5 雌 5	0、3、10、30 (経口) ^a	10	30	30 mg/kg 体重：体温低下(投与 30 分～2 時間後)
	自発運動量 (オープンフィールド試験)	Wistar ラット	雄 10	0、10、30、 100、300、 1,000 (経口) ^a	30	100	100 mg/kg 体重以上：休息時間の増加、移動距離及び立ち上がり回数減少(投与 30 分以降)
呼吸器系	呼吸数、1 回換気量、分時換気量、肺機能	Wistar ラット	雄 5	0、100、 300、1,000 (経口) ^a	1,000	—	影響なし

試験の種類		動物種	動物数 匹/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
循環器系	血圧、心室 圧、心拍 数、心電 図、動脈血 酸素分圧、 動脈血炭酸 ガス分圧、 血漿中ナト リウム及び カリウム	ビーグル 犬(麻酔下)	雄 3	0、30、100、 300、1,000 (十二指腸内) ^a	30	100	100 mg/kg 体重以 上：心室圧増加、心 拍数増加、QT 間隔 短縮、動脈血酸素分 圧減少、動脈血炭酸 ガス分圧増加
末梢 神経系	神経筋伝達	Wistar ラット	雄 5	0、50、150、 500 (経口) ^a	500	—	影響なし
消化 管系	炭末輸送能	Wistar ラット	雄 5	0、100、 300、1000 (経口) ^a	1,000	—	影響なし
		モルモット 摘出回 腸	—	0、 1×10^{-8} 、 1×10^{-7} 、 1×10^{-6} g/mL	1×10^{-6} g/mL	—	影響なし
腎機 能	尿量、ナト リウム、カ リウム、ク ロール	Wistar ラット	雄 5	0、10、30、 100、300、 1,000 (経口) ^a	—	10	30 mg/kg 体重以 上：尿量、カリウム 及びクロール増加 10 mg/kg 体重以 上：ナトリウム増加
血液 系	溶血作用、 血液凝固作 用	Wistar ラット	雄 5	0、100、 300、1,000 (経口) ^a	1,000	—	影響なし

^a：溶媒として 0.5%CMC 水溶液が用いられた。

—：最大無作用量又は最小作用量は設定できなかった。

7. 亜急性毒性試験

(1) 14 週間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar ラット（主群：一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌投与（原体：0、250、500、1,000 及び 2,000 ppm：平均検体摂取量は表 44 参照）による 14 週間亜急性毒性試験が実施された。対照群及び 2,000 ppm 投与群においては、14 週間の投与期間終了後に 4 週間の休薬期間を設ける回復群（一群雌雄各 10 匹、平均検体摂取量は表 44 参照）が設けられた。

表 44 14 週間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		主群				回復群
		250 ppm	500 ppm	1,000 ppm	2,000 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	18.4	36.6	78.0	153	149
	雌	22.8	42.8	88.3	165	165

各投与群で認められた毒性所見は表 45 に示されている。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雌雄で T.Chol 増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 250 ppm（雄：18.4 mg/kg 体重/日、雌：22.8 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3、7、51、123、124、126）

表 45 14 週間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 ppm	・ 摂餌量減少(投与 1 週以降) ・ 飲水量減少(投与 5 週以降) ・ Alb 増加 ・ TG 及び Glu 減少 ・ 尿 Cre、タンパク及び Cre クリアランス減少 ・ 肝細胞核肥大^{\$2}	・ 体重増加抑制(投与 6 週以降) ・ 摂餌量減少(投与 5 週以降) ・ 飲水量減少(投与 8 週以降) ・ T.Bil 及び Ure 増加 ・ Alb 及び TG^{\$1} 減少 ・ 肝比重量³増加
1,000 ppm 以上	・ 体重増加抑制(投与 10 週以降)^a ・ Cre 及び Ure 増加 ・ 肝比重量増加 ・ 肝単細胞壊死^{\$2}	
500 ppm 以上	・ T.Chol、T.Bil 及びカルシウム増加	・ TP、T.Chol 及びカルシウム増加
250 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

^{\$1}：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

^{\$2}：統計検定は実施されていないが、検体投与の影響と考えられた。

^a：2,000 ppm 投与群では投与 1 週以降に認められた。

（2）90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar ラット（主群：一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌投与（原体：0、100、500 及び 2,500 ppm：平均検体摂取量は表 46 参照）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。2,500 ppm 投与群においては、90 日間の投与期間終了後に 28 日間の休薬期間を設ける回復群（一群雌雄各 10 匹、平均検体摂取量は表 46 参照）が設けられた。

³ 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

表 46 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		主群			回復群
		100 ppm	500 ppm	2,500 ppm	2,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7	33	202	199
	雌	8	41	229	214

2,500 ppm 投与群の雄で肝比重量増加が認められたが、関連する血液生化学的パラメータの変化及び病理組織学的変化が認められなかったことから、適応性変化であると考えられた。

本試験において、2,500 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制（投与期間累積）⁴が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 500 ppm（雄：33 mg/kg 体重/日、雌：41 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 86、87、124、126）

（3）28 日間亜急性毒性試験（ラット）＜参考資料⁵＞

Wistar ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌投与（原体：0、100、500 及び 2,000 ppm：平均検体摂取量は表 47 参照）による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。2,000 ppm 投与群においては、28 日間の投与期間終了後に休薬期間を設ける回復群が設けられた。

表 47 28 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	500 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	9.4	46.4	209
	雌	11.2	51.4	207

各投与群で認められた毒性所見は表 48 に示されている。

本試験において、2,000 ppm 投与群の雄で ALP 増加等が、500 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制が認められた。（参照 88～90、124、126）

表 48 28 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
2,000 ppm	・ 体重増加抑制(投与 1 週以降)^{§1} ・ ALP 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加^{§1}	・ ALP 増加^{§2} ・ 肝比重量増加^{§1}
500 ppm 以上	500 ppm 以下 毒性所見なし	・ 体重増加抑制(投与 1 週以降)^{§1}
100 ppm 以下		

§1：雌雄別で統計学的検定は実施されていないが、検体投与の影響と考えられた。

§2：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

⁴ 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

⁵ 検査項目がガイドラインを充足していないことから、参考資料とした。

(4) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌投与（原体：0、50、200、1,600 及び 3,200 ppm：平均検体摂取量は表 49 参照）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 49 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	200 ppm	1,600 ppm	3,200 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	11.9	54.8	369	787
	雌	21.7	93.0	568	1,470

各投与群で認められた毒性所見は表 50 に示されている。

200 ppm 投与群の雌で肝比重量増加が認められたが、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化及び病理組織学的変化が認められなかったことから、適応性変化であると考えられた。

本試験において、1,600 ppm 以上投与群の雌雄で肝臓の絶対及び比重量増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 200 ppm（雄：54.8 mg/kg 体重/日、雌：93.0 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3、7、52、123、124、126）

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
3,200 ppm	・ 体重増加抑制(投与 2 週以降) ・ ALT 増加^{§1} ・ TG 減少 ・ 肝細胞質空胞化 ・ 肝単細胞壊死	・ Cre 及び Ure 増加
1,600 ppm 以上	・ Glu 増加^{§2} ・ 肝絶対^{§1} 及び比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大/巨核化/好塩基性化 ・ 脾髄外造血亢進 ・ 脾へモジデリン沈着^{§1、a}	・ AST、ALT 及び T.Chol 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大/巨核化/好塩基性化^{§1}
200 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§1：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

§2：1,600 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

a：鉄染色でへモジデリンが確認された。

(5) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）①

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌投与（原体：0、100、500 及び 2,000 ppm：平均検体摂取量は表 51 参照）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、血清中の総 T₃、総 T₄ 及び TSH 濃度並びに肝臓中の CYP、N-DEM 及び O-DEM 活性が測定された。

表 51 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）①の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	500 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.6	16.8	65.4
	雌	3.8	16.3	55.7

各投与群で認められた毒性所見は表 52 に示されている。

血清中の総 T₃、総 T₄ 及び TSH 濃度並びに肝臓中の CYP、N-DEM 及び O-DEM 活性に検体投与による影響は認められなかった。

本試験において、2,000 ppm 投与群の雌雄で TG 及び T.Chol 増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 500 ppm（雄：16.8 mg/kg 体重/日、雌：16.3 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3、7、53、123、124、126）

表 52 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 ppm	・ TG 及び T.Chol 増加 ・ 胆汁酸増加 ・ 肝絶対[§]及び比重量増加 ・ 肝細胞肥大[§]	・ TG 及び T.Chol[§]増加 ・ 体重減少/増加抑制(投与 1 週以降)[§] ・ 摂餌量減少(投与 1 日以降) ・ 肝比重量増加[§] ・ 肝細胞肥大[§] ・ 胆嚢粘膜上皮過形成[§]
500 ppm 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、検体投与の影響と考えられた。

（6）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）②

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌投与（原体：0、80、240、800 及び 2,500 ppm：平均検体摂取量は表 53 参照）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 53 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）②の平均検体摂取量

投与群		80 ppm	240 ppm	800 ppm	2,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.5	7.0	25.1	56.7
	雌	2.9	7.8	22.8	59.0

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、800 ppm 以上投与群の雌雄で TG 及び T.Chol 増加が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 240 ppm（雄：7.0 mg/kg 体重/日、雌：7.8 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 91、124、126）

表 54 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,500 ppm	・衰弱(1 例：投与 21～91 日)^{§1} ・体重減少/増加抑制(投与 5 週以降) ・摂餌量減少(投与 2～7 週) ・MCV 及び Ret 比率増加 ・MCHC 減少 ・Glu 減少 ・消瘦^{§1} ・胸骨骨髓萎縮^{§1}	・衰弱(2 例：投与 19～91 日)^{§1} ・体重減少/増加抑制(投与 5 週以降)^{§2} ・摂餌量減少(投与 4～8 週) ・MCV 及び Ret 比率増加 ・MCHC 減少 ・ALP 増加 ・消瘦^{§1} ・胸骨骨髓萎縮^{§1}
800 ppm 以上	・TG 及び T.Chol 増加	・TG 及び T.Chol 増加
240 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§1：統計学的検定は実施されていないが、検体投与の影響と考えられた。

§2：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

8. 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）を用いた混餌投与（原体：0、50、450 及び 1,200 ppm：平均検体摂取量は表 55 参照）による 1 年間慢性毒性試験が実施された。本試験において、血清中の総 T₃、総 T₄ 及び TSH 濃度並びに肝臓中の CYP、*N*-DEM 及び *O*-DEM 活性が測定された。

表 55 1 年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	450 ppm	1,200 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.1	13.6	31.6
	雌	1.2	12.7	32.0

各投与群で認められた毒性所見は表 56 に示されている。

血清中の総 T₃、総 T₄ 及び TSH 濃度並びに肝臓中の CYP、*N*-DEM 及び *O*-DEM 活性に検体投与による影響は認められなかった。

本試験において、1,200 ppm 投与群の雌雄で TG 及び T.Chol 増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 450 ppm（雄：13.6 mg/kg 体重/日、雌：12.7 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3、7、54、124、126、127）

表 56 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
1,200 ppm	・ TG、T.Chol 及び ALT 増加 ・ Glu 減少 ・ 肝細胞及び肝クッパー細胞色素沈着^a ・ 肝細胞空胞化[§] ・ 胆嚢嚢胞[§] ・ 胆嚢粘膜過形成[§] ・ 胆嚢粘膜上皮空胞化/粘膜内腔分泌物[§]	・ WBC、RBC、Hb 及び Ht 減少 ・ TG、T.Chol、ALT 及び Glob 増加 ・ 肝細胞及び肝クッパー細胞色素沈着^a ・ 肝細胞空胞化[§] ・ 肝小肉芽腫[§]
450 ppm 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、検体投与の影響と考えられた。

a：肝クッパー細胞については特殊染色でヘモジデリンが確認された。

（２）２年間慢性毒性試験（イヌ）＜参考資料⁶＞

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌投与（原体：0、100、400 及び 1,600/3,200⁷ ppm：平均検体摂取量は表 57 参照）による 2 年間慢性毒性試験が実施された。

表 57 2 年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与量		100 ppm	400 ppm	1,600/3,200 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.06	11.3	96.0
	雌	2.90	11.4	86.3

各投与群で認められた毒性所見は表 58 に示されている。

本試験において、1,600/3,200 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められた。（参照 3、7、55、123、124、126、127）

⁶ 病理組織学的検査等の検査項目が不足していることから、参考資料とした。

⁷ 最高用量群は 1,600 ppm の用量で開始したが、投与 57 週以降、投与量が 3,200 ppm に引き上げられた。

表 58 2 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
1,600/3,200 ppm	・ 体重増加抑制(投与 57 週以降)^{§1} ・ 摂餌量減少(投与 57 週以降)^{§1} ・ Ret 及び MCV 増加^{§1、a} ・ RBC 及び Hb 減少^{§1、a} ・ T.Chol、ALT、T.Bil 及び GDH 増加^{§1} ・ 肝及び腎絶対及び比重量増加^{§2} ・ 肝細胞変性、ビリルビン沈着及び間質性結合組織増加^{§1} ・ 脾髄外造血亢進	・ 体重増加抑制(投与 57 週以降)^{§1} ・ 摂餌量減少(投与 57 週以降)^{§1} ・ Ret 及び MCV 増加^{§1、a} ・ RBC 及び Hb 減少^{§1、a} ・ T.Chol、ALT、T.Bil 及び GDH 増加^{§1} ・ 肝及び腎絶対及び比重量増加^{§2} ・ 肝細胞変性、ビリルビン沈着及び間質性結合組織増加^{§1} ・ 脾髄外造血亢進
400 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§1：統計学的検定が実施されたか不明であるが、検体投与の影響と考えられた。

§2：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

a：投与 66 週以降に認められた。

（３）２年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）①

Wistar ラット（発がん性群：一群雌雄各 50 匹、慢性毒性群：一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌投与（原体：0、100、400 及び 1,600 ppm：平均検体摂取量は表 59 参照）による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 59 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）①の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	400 ppm	1,600 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4.9	19.5	81.5
	雌	6.0	24.9	100

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 60 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、400 ppm 以上投与群の雌雄で Hb 及び Ht 減少等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：4.9 mg/kg 体重/日、雌：6.0 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、7、56、57、123、124、126、127）

表 60 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）①で認められた毒性所見
（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
1,600 ppm	・摂餌量減少(投与 1 週以降) ・体重増加抑制(投与 1 週以降) ・MCH 減少 ・T.Bil、Cre 及び Ure 増加 ・TG 減少 ・腎比重量増加 ・精巣比重量増加 ・多病巣性胆管過形成 ・肝好酸性細胞巣 ・精巣ライディッヒ細胞過形成 ・網膜萎縮	・削瘦 ・摂餌量減少(投与 1 週以降) ・体重増加抑制(投与 3 週以降) ・MCH 及び MCV 減少 ・T.Bil、Cre 及び Ure 増加 ・肝細胞限局性変性、色素沈着、類洞血管拡張、クッパー細胞活性化、好酸性細胞巣 ・多病巣性胆管過形成 ・網膜萎縮
400 ppm 以上	・Hb 及び Ht 減少^{§1} ・肝細胞限局性変性、類洞血管拡張、被膜下血管拡張^{§2}、好塩基性紫斑状細胞巣 ・早期腎乳頭壊死	・Hb 及び Ht 減少 ・T.Chol 増加 ・肝比重量増加^a ・肝被膜下血管拡張、細胞肥大、細胞好酸性化/多形性、単細胞変性/壊死 ・早期腎乳頭壊死^{§2}
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§1：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

§2：400 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

a：400 ppm 投与群では発がん性群のみで認められた。

（４）２年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）②

Wistar ラット（発がん性群：一群雌雄各 50 匹、慢性毒性群：投与群：一群雌雄各 20 匹、対照群：雌雄各 10 匹）を用いた混餌投与〔発がん性群：原体：0、50、300 及び 1,570 ppm⁸、慢性毒性群：原体：0 及び 1,630 ppm⁸：平均検体摂取量は表 61 参照）による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 61 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）②の平均検体摂取量

投与群		発がん性群			慢性毒性群
		50 ppm	300 ppm	1,570 ppm	1,630 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.1	19.1	114	122
	雌	4.5	27.0	164	166

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 62 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、1,570/1,630 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められ

⁸ 最高用量を 2,000 ppm として投与が開始されたが、成長不良がみられたため、投与 96 日に 1,500 ppm に変更され、時間加重平均値は発がん性群で 1,570 ppm、慢性毒性群で 1,630 ppm であった。

たことから、無毒性量は雌雄とも 300 ppm（雄：19.1 mg/kg 体重/日、雌：27.0 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 92、124、126）

表 62 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）②で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
1,570/1,630 ppm	・体重増加抑制(投与 1 週以降) ・摂餌量減少(投与 0 週以降)^a	・尿失禁[§] ・体重増加抑制^b ・摂餌量減少(投与 0 週以降)^a
300 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計学的検定は実施されていないが、検体投与の影響と考えられた。

a：慢性毒性群で認められた。

b：慢性毒性群で投与 1 週以降、発がん性群で投与 5 週以降。

（5）18 か月間発がん性試験（マウス）①

ICR マウス（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌投与（原体：0、50、250 及び 1,250 ppm：平均検体摂取量は表 63 参照）による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 63 18 か月間発がん性試験（マウス）①の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	250 ppm	1,250 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7.1	35.9	174
	雌	9.3	46.3	223

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 64 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、250 ppm 以上投与群の雌雄で肝臓の絶対及び比重量増加、肝細胞変性等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 50 ppm（雄：7.1 mg/kg 体重/日、雌：9.3 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、7、58、123、124、126、127）

表 64 18 か月間発がん性試験（マウス）①で認められた毒性所見
（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
1,250 ppm	・多核肝細胞^{§1} ・副腎皮質細胞好酸性病巣	・体重増加抑制(投与 64 週以降) ・小葉中心性肝細胞肥大 ・肝細胞有糸分裂像増加 ・肝細胞質濃縮^{§1}
250 ppm 以上	・肝絶対^{§1} 及び比重量増加 ・肝細胞変性 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・肝細胞有糸分裂像増加	・肝絶対^{§1} 及び比^{§2} 重量増加 ・肝細胞変性
50 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§1：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

§2：250 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

（6）18 か月間発がん性試験（マウス）②

Swiss マウス（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌投与（原体：0、80、320 及び 1,280 ppm：平均検体摂取量は表 65 参照）による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 65 18 か月間発がん性試験（マウス）②の平均検体摂取量

投与群		80 ppm	320 ppm	1,280 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	12.0	46.3	179
	雌	12.0	46.5	193

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 66 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、1,280 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 320 ppm（雄：46.3 mg/kg 体重/日、雌：46.5 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 3、7、59、124、126）

表 66 18 か月間発がん性試験（マウス）②で認められた毒性所見
（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
1,280 ppm	・体重増加抑制(投与 1～12 週及び 10～15 か月) ・摂餌量減少(投与 1 週以降)	・体重増加抑制(投与 4～6 週、10 週～16 か月) ・摂餌量減少(投与 1 週以降)
320 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(7) 87 週間発がん性試験（マウス）＜参考資料⁹＞

ICR マウス（一群雌雄各 60 匹）を用いた混餌投与（原体：0、28、56、560 及び 1,120 ppm：平均検体摂取量は表 67 参照）による 87 週間発がん性試験が実施された。

表 67 87 週間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		28 ppm	56 ppm	560 ppm	1,120 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4	8	82	165
	雌	5	10	82	193

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 68 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、560 ppm 以上投与群の雌雄で慢性肝炎が認められた。（参照 3、7、60、124、126）

表 68 87 週間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見
（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
1,120 ppm		・ 体重増加抑制(投与 78～87 週)
560 ppm 以上	・ 慢性肝炎	・ 慢性肝炎
56 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

9. 神経毒性試験

(1) 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）を用いた混餌投与（原体：0、133、400 及び 1,200 ppm：平均検体摂取量は表 69 参照）による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 69 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		133 ppm	400 ppm	1,200 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	9.34	28.2	84.0
	雌	10.8	35.3	96.8

神経病理組織学的検査において、検体投与による毒性影響は認められなかった。

本試験において、1,200 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制（雄：投与 1～2 週、雌：投与 3～4 及び 7～8 週）が認められたことから、本試験における無毒性量は雌雄とも 400 ppm（雄：28.2 mg/kg 体重/日、雌：35.3 mg/kg 体重/日）であると

⁹ 投与期間中の飼料中濃度が減少していること、血液学的検査及び血液生化学的検査が個体別に実施されていない等の理由から、参考資料とした。

考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。（参照 3、7、61、124、126）

10. 生殖発生毒性試験

（1）2世代繁殖試験（ラット）①

Wistar ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌投与（原体：0、50、250 及び 1,250 ppm：平均検体摂取量は表 70 参照）による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 70 2 世代繁殖試験（ラット）①の平均検体摂取量

投与群			50 ppm	250 ppm	1,250 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	3.9	19.8	97.2
		雌	4.6	22.9	113
	F ₁ 世代	雄	4.8	24.1	136
		雌	5.3	27.9	138

各投与群で認められた毒性所見は表 71 に示されている。

本試験において、親動物では 1,250 ppm 投与群の P 及び F₁ 世代雌雄で体重増加抑制等が、児動物では 250 ppm 投与群の F₂ 世代雌雄で体重増加抑制が認められたことから、無毒性量は親動物で雌雄とも 250 ppm（P 雄：19.8 mg/kg 体重/日、P 雌：22.9 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：24.1 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：27.9 mg/kg 体重/日）、児動物で雌雄とも 50 ppm（P 雄：3.9 mg/kg 体重/日、P 雌：4.6 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：4.8 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：5.3 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 3、7、62、123、124、126）

表 71 2 世代繁殖試験（ラット）①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	1,250 ppm	・体重増加抑制（投与 0～1 週以降） ・摂餌量減少（投与 0 週以降） ・肝比重量増加	・体重増加抑制（投与 0～1 週以降） ・摂餌量減少（投与 0 週） ・肝絶対及び比重量増加 ・脳絶対重量減少 ・小葉中心性肝細胞肥大	・体重増加抑制	・体重増加抑制 ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大
	250 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
児動物	1,250 ppm	・同腹児重量減少（出生時及び離乳時）		・同腹児重量減少（出生時及び離乳時）	
		・体重増加抑制（哺育 4～28 日）	・体重増加抑制（哺育 7～28 日）	・脳絶対重量減少	・脳絶対重量減少
	250 ppm 以上	250 ppm 以下 毒性所見なし	250 ppm 以下 毒性所見なし	・体重増加抑制（哺育 14～28 日） ^a	・体重増加抑制（哺育 7～14 日） ^a
	50 ppm			毒性所見なし	毒性所見なし

^a：1,250 ppm 投与群では哺育 0～28 日に認められた。

（2）2 世代繁殖試験（ラット）②

Wistar ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌投与（原体：0、100、500 及び 2,500 ppm：平均検体摂取量は表 72 参照）による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 72 2 世代繁殖試験（ラット）②の平均検体摂取量

投与群			100 ppm	500 ppm	2,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	7.3	36.4	239
		雌	12.0	59.3	354
	F ₁ 世代	雄	8.4	41.0	263
		雌	11.3	53.8	307

各投与群で認められた毒性所見は表 73 に示されている。

本試験において、親動物では 500 ppm 以上投与群の P 及び F₁ 世代雌雄で体重増加抑制等が、児動物では 500 ppm 以上投与群の F₁ 世代で生存率低下等が認められたことから、無毒性量は親動物及び児動物で雌雄とも 100 ppm（P 雄：7.3 mg/kg 体重/日、P 雌：12.0 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：8.4 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：

11.3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。

また、2,500 ppm 投与群の P 及び F₁ 世代で着床数減少等が認められたことから、繁殖能に対する無毒性量は 500 ppm (P 雄：36.4 mg/kg 体重/日、P 雌：59.3 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：41.0 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：53.8 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 93、94、123、124、126)

表 73 2 世代繁殖試験 (ラット) ②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	2,500 ppm		・黄体数減少 ・着床数減少		・黄体数減少 ・着床数減少
	500 ppm 以上	・体重増加抑制 (投与 14 週累積)^a	・体重増加抑制 (投与 7～9 週、妊娠 0～20 日及び哺育 4 日)^b ・摂餌量減少 (投与 0～1 週)	・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・尿失禁[§]	・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・尿失禁[§]
	100 ppm	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	2,500 ppm	・出生時死亡数増加		・産児数減少 ・生存率低下 (生後 7～21 日) ・喰殺児動物増加	
		・体重増加抑制 (哺育 7～21 日)	・体重増加抑制 (哺育 7～21 日)	・体重増加抑制	・体重増加抑制
	500 ppm 以上	・生存率低下 (生後 21 日) ・喰殺児動物増加		500 ppm 以下 毒性所見なし	500 ppm 以下 毒性所見なし
	100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし		

§：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

a：2,500 ppm 投与群においては投与 6 週以降

b：2,500 ppm 投与群においては投与 7～8 週、妊娠 0～20 日及び哺育 1～21 日

ラットを用いた 2 世代繁殖試験①及び② [10. (1) 及び 10. (2)] の結果から、無毒性量は親動物では雌雄とも 100 ppm (P 雄：7.3 mg/kg 体重/日、P 雌：12.0 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：8.4 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：11.3 mg/kg 体重/日)、児動物では雌雄とも 50 ppm (P 雄：3.9 mg/kg 体重/日、P 雌：4.6 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：4.8 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：5.3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する無毒性量は 500 ppm (P 雄：36.4 mg/kg 体重/日、P 雌：59.3 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：41.0 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：53.8 mg/kg 体重/日) であると考えられた。

(3) 発生毒性試験 (ラット) ①

Wistar Hannover ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6～15 日に強制経口投与 (原体：0、10、30 及び 100 mg/kg 体重/日、溶媒：2%CMC 水溶液) 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 74 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摂餌量減少が、胎児では骨格変異（波状肋骨及び第 1 頸椎二分）の発生頻度増加が認められたことから、無毒性量は母動物及び胎児とも 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 3、7、63、124、126）

表 74 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
100 mg/kg 体重/日	・ 摂餌量減少(妊娠 6～11 日) [§]	・ 骨格変異(波状肋骨 [§] 、第 1 頸椎二分)の発生頻度増加
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、検体投与の影響と考えられた。

（４）発生毒性試験（ラット）②＜参考資料¹⁰＞

Wistar ラット（一群雌 24 又は 25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口投与（原体：0、25、100 及び 400 mg/kg 体重/日、溶媒：ラッカセイ油）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 75 に示されている。

本試験において、400 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重減少等が、胎児では低体重等が認められ、100 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制等が、胎児では骨格変異（波状肋骨）の発生頻度増加が認められた。（参照 95、96、124、126）

¹⁰ 投与液中の被験物質の均一性及び安定性が不明であることから、参考資料とした。

表 75 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
400 mg/kg 体重/日	・死亡(12 例：妊娠 8～19 日)[衰弱/抑うつ、立毛、流涎、鼻部分泌物、尿失禁、流涙、肺気腫及び虚脱、肺うっ血及び肝臓の斑状淡色化] ・体重減少(妊娠 6～15 日以降) ・摂餌量減少(妊娠 6～16 日以降)	・吸収胚数、着床後胚損失数及び全胚吸収腹数増加 ・低体重(雌雄) ・骨化遅延(胸骨分節、頸椎椎体、尾椎椎体、尾椎弓、中手骨、基節骨及び中足骨)の発生頻度増加 ・骨格変異(前頭骨、頭頂骨、頭頂間骨、上後頭骨、胸骨分節及び中手骨の不完全骨化、胸骨分節二分、胸椎椎体二分)の発生頻度増加 ・胸骨低形成の発生頻度増加
100 mg/kg 体重/日	・死亡(1 例：妊娠 19 日)[衰弱/抑うつ、流涎、鼻部分泌物、鼻音、流涙、肺気腫及び虚脱及び肝臓の斑状淡色化] ・体重増加抑制(妊娠 6～15 日)	・骨格変異(波状肋骨)の発生頻度増加
25 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

[]：死亡例で認められた所見

（５）発生毒性試験（ウサギ）①

ヒマラヤウサギ（一群雌 14 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口投与（原体：0、10、40 及び 160 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 水溶液）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 76 に示されている。

160 mg/kg 体重/日投与群において、前肢の奇形（手首領域の過屈曲）がみられる胎児数が増加したが、一腹当たりの発生頻度（18.2%）は背景データの範囲内（5.9%～23.1%：1982～1995 年、920 例）であったことから、検体投与による影響ではないと考えられた。

本試験において、160 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重減少、体重増加抑制等が認められ、胎児ではいずれの投与群においても検体投与による毒性影響は認められなかったことから、無毒性量は母動物で 40 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 160 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、7、64、124、126）

表 76 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
160 mg/kg 体重/日	・飲水量及び尿量減少[§] ・体重減少/増加抑制(妊娠 6～19 日) ・摂餌量減少(妊娠 6～11 日) ・全胚吸収(1 例)[§]	160 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
40 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	

[§]：統計検定は実施されていないが、検体投与の影響と考えられた。

（６）発生毒性試験（ウサギ）②

NZW ウサギ（一群雌 14～26 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口投与（原体：0、25、50 及び 100 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 水溶液）して発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物ではいずれの投与群においても検体投与による毒性影響は認められず、胎児では 50 mg/kg 体重/日投与群で胸骨分節不完全骨化及び胸骨分節非対称¹¹の発生頻度増加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 100 mg/kg 体重/日、胎児で 25 mg/kg 体重/日であると考えられた。

（参照 97、98、124、126）

1 1. 遺伝毒性試験

メタミトロン（原体）の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞（V79）を用いた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）、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞（CHO）及びヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験、ラット及びマウスを用いた小核試験並びにラットを用いた優性致死試験が実施された。

結果は表 77 に示されている。

ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験において弱い陽性の結果が、チャイニーズハムスター肺由来細胞（V79）を用いた染色体異常試験において陽性の結果が認められたが、染色体異常誘発作用は細胞毒性による二次的な影響であると考えられた。また、ラットを用いた優性致死試験で高用量において陽性の結果が認められたが、ラット及びマウスを用いた *in vivo* 小核試験を含むその他の試験では全て陰性であったことから、メタミトロンに生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 3、7、65～69、99～108、124、126）

¹¹ 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

表 77 遺伝毒性試験概要（原体）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	DNA 修復試験 (参照 65、124、126)	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45)	348～5,560 µg/ディスク (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験 (参照 99、124、126)	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA 株)	①31.6～5,000 µg/プレート (+/-S9)(プレート法) ②10.0～5,000 µg/プレート (+/-S9)(プレインキュベ ーション法)	陰性
	復帰突然変異試験 (参照 66、124、126)	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA/pKM101 株)	313～5,000 µg/プレート (+/-S9)(プレインキュベ ーション法)	陰性
	復帰突然変異試験 (参照 100、124、126)	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538 株)	33～10,000 µg/プレート (+/-S9)(プレート法)	陰性
	復帰突然変異試験 (参照 101、124、126)	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538 株)	100～10,000 µg/プレート (+/-S9)(プレート法)	陰性
	遺伝子突然変異試験 (<i>HPRT</i> 遺伝子) (参照 67、124、126)	チャイニーズハムス ター肺由来細胞 (V79)	①75～2,400 µg/mL (+/-S9) ②300～3,600 µg/mL (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験 (<i>HPRT</i> 遺伝子) (参照 102、124、126)	チャイニーズハムス ター肺由来細胞 (V79)	50～2,000 µg/mL (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験 (参照 103、124、126)	チャイニーズハムス ター肺由来細胞 (V79)	①1,000～2,000 µg/mL (+/-S9)(4 時間処理) ②200～2,000 µg/mL (-S9)(21 時間処理)	陽性 ^a
	染色体異常試験 (参照 104、124、126)	チャイニーズハムス ター卵巣由来細胞 (CHO)	①1,250～5,000 µg/mL (-S9)(18 時間処理) ②625～5,000 µg/mL (+S9)(18 時間処理) ③625～2,500 µg/mL (+/-S9)(18 時間処理) ④2,500 µg/mL(+/-S9) (32 時間処理)	陰性

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
	染色体異常試験 (参照 68、124、126)	ヒト末梢血リンパ球	①750～3,000 µg/mL (-S9)(21 時間処理) ②1,500～6,000 µg/mL (+S9)(2.5 時間処理) ③1,000～1,500 µg/mL (-S9)(21 時間処理) ④3,750～5,250 µg/mL (+S9)(2.5 時間処理)	弱陽性 ^a
<i>in vivo</i>	小核試験 (参照 105、124、126)	Wistar Hannover ラット (骨髄細胞) (一群雄 5 匹)	125、250 及び 500 mg/kg 体重(24 時間間隔で 2 回強制経口投与、最終投与 24 時間後に標本作製)	陰性
	小核試験 (参照 69、124、126)	NMRI マウス (骨髄細胞) (一群雄 5 匹)	50、100 及び 200 mg/kg 体重(24 時間間隔で 2 回腹腔内投与、最終投与 24 時間後に標本作製)	陰性
	小核試験 (参照 106、124、126)	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	800 mg/kg 体重(単回強制経口投与、投与 24 及び 48 時間後に標本作製)	陰性
	小核試験 (参照 107、124、126)	Swiss マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	20、100 及び 500 mg/kg 体重(2 日間強制経口投与、最終投与 24 時間後に標本作製)	陰性
	優性致死試験 (参照 108、124、126)	Wistar ラット (一群雄 30 匹)	100、500 及び 2,000 mg/kg 体重(雄: 単回強制経口投与後 1 週間隔で 10 週間異なる雌と交配)	陽性 ^b

+/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

^a : 細胞毒性の認められる用量のみ陽性の結果が認められた。

^b : 2,000 mg/kg 体重投与群において妊娠率低下、着床数減少、胚及び胎児吸収の増加並びに着床前及び着床後胚損失率増加が認められた。

12. 経皮投与、吸入ばく露等試験

(1) 急性毒性試験（経皮投与及び吸入ばく露）

メタミトロン（原体）を用いた急性毒性試験（経皮投与、吸入ばく露）が実施された。

結果は表 78 に示されている。（参照 3、7、70、71、109～111、124、126）

表 78 急性毒性試験概要（経皮投与及び吸入ばく露、原体）

投与経路	動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経皮 ^a	Wistar ラット 雌雄各 5 匹 (参照 70、126)	>4,000	>4,000	無関心及び閉眼 死亡例なし
	Wistar ラット (雌雄各 5 匹) (参照 109、123、 124、126)	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
	SD ラット (雌雄各 5 匹) <参考資料 ^c > (参照 110、126)	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入 ^b	Wistar ラット 雌雄各 5 匹 (参照 71、124、 126)	LC ₅₀ (mg/L)		被毛粗剛、立毛、運動性低下、喘鳴、呼吸緩徐、呼吸困難、鼻分泌物、鼻孔痙攣、口吻痙攣、削瘦、脱力、昏睡、握力低下、筋緊張低下、正向反射低下、体温低下 死亡動物で肺の暗赤色/灰赤色化、胃、小腸の暗赤色化 雌雄：5.03 mg/L で死亡例
		>5.00	3.17	
	SD ラット 雌雄各 5 匹 <参考資料 ^c > (参照 111、126)	>3.91		運動失調、脱水、四肢蒼白、削瘦、検体付着(頭部)、円背位、嗜眠、流涙、立毛、眼瞼下垂、呼吸数減少、喘鳴呼吸、努力呼吸、異常呼吸音、正向反射消失、鼻吻部及び眼周囲の赤/茶色染色、被毛湿潤、つま先歩行 死亡動物で肺の赤色化及び暗色斑点、脾臓及び肝臓の蒼白、小腸黒色内容物 雌雄：3.91 mg/L で死亡例

a：24 時間閉塞貼付

b：4 時間ばく露（エアロゾル）

c：検体純度が不明である等の理由から、参考資料とした。

（２）眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

メタミトロン（原体）のヒマラヤウサギ及び NZW ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。NZW ウサギを用いた眼刺激性試験において軽度の刺激性が認められた。ヒマラヤウサギを用いた眼刺激性試験では刺激性は認められなかった。皮膚刺激性はいずれの試験においても認められなかった。

Dunkin-Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施され、結果は陰性であった。（参照 3、7、72～74、112～115、126）

(3) 28日間亜急性経皮毒性試験（ラット）＜参考資料¹²＞

SD ラット〔主群：一群雌雄各 10 匹、回復群：一群雌雄各 5 匹、薬物動態試験群：一群雌雄各 3 匹（対照群）又は 6 匹（投与群）〕を用いた経皮投与（原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、6 時間/日）による 28 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。1,000 mg/kg 体重/日投与群においては、28 日間の検体投与後、14 日間の休薬期間が設けられた。また、投与 1 及び 28 日の投与前（投与 28 日のみ）並びに投与後 0.5、1、2、4、8、12 及び 24 時間後に採血して、薬物動態試験が実施された。

血漿中薬物動態学的パラメータは表 79 に示されている。

血漿中に未変化のメタミトロン及び代謝物 M-1 が認められ、初回投与 8～12 時間後に C_{max} に達した。

1,000 mg/kg 体重投与群の雄において体重増加抑制が認められたが、回復期間後には回復傾向が認められた。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で T.Chol 増加、同投与群の雄で肝比重量増加、同投与群雌で肝臓及び甲状腺/副甲状腺の絶対及び比重量増加が認められた。（参照 116、124、126）

表 79 血漿中薬物動態学的パラメータ

性別			雄			雌		
投与群(mg/kg 体重/日)			100	300	1,000	100	300	1,000
メタミトロン	T_{max}	投与 1 日	8	8	8	8	8	8
		投与 28 日	8	8	4	1	0	8
	C_{max}	投与 1 日	1.09	0.85	2.67	0.39	0.95	1.49
		投与 28 日	0.35	0.39	3.13	0.21	0.99	0.99
	AUC_{0-24} (hr・ μ g/mL)	投与 1 日	7.95	3.76	12.3	2.06	8.33	7.97
		投与 28 日	2.93	3.32	21.6	1.07	5.33	8.31
代謝物 M-1	T_{max}	投与 1 日	8	8	8	12	12	8
		投与 28 日	8	8	8	8	0	8
	C_{max}	投与 1 日	6.17	8.29	13.4	5.55	7.11	127
		投与 28 日	3.07	3.54	11.3	1.40	6.42	9.29
	AUC_{0-24} (hr・ μ g/mL)	投与 1 日	37.5	53.3	114	62.7	71.7	80.1
		投与 28 日	23.9	24.8	127	9.29	117	127

¹² 被験物質の適用量に関する情報が不足していることから、参考資料とした。

13. その他の試験

(1) 胆汁組成、胆嚢及び肝臓への影響の検討（イヌ）

イヌを用いた1年間慢性毒性試験〔8.(1)〕において、1,200 ppm 投与群の雄で胆嚢粘膜過形成等の病理組織学的所見が認められたことから、その機序を検討するため、ビーグル犬（一群雄2匹）を用いた4週間混餌投与（原体：0及び2,000 ppm：平均検体摂取量は0及び63 mg/kg 体重/日）による試験が実施された。

メタミトロンの投与により、2,000 ppm 投与群の雄1例で体重減少/増加抑制（投与2週以降）が認められた。血液生化学的検査において、ALT、GDH 及び Chol が増加した。肝薬物代謝酵素について、肝ミクロソーム中の CYP、*N*-DEM 及び *O*-DEM 活性に影響は認められなかったが、胆汁酸産生に関与する CYP7A（Chol から胆汁酸への変換における第1段階であり、律速段階の酵素）活性が増加した。

胆汁中に未変化のメタミトロンは検出されず、認められた成分は代謝物 M-1 及びそのグルタチオン抱合体等であると考えられた。胆汁酸分析では、非抱合型コール酸濃度の増加が認められた。

臓器重量測定の結果、肝比重量増加が認められ、病理組織学的検査において、肝細胞アポトーシス、小葉中心性肝細胞好酸性化及び肝クッパー細胞褐色色素沈着¹³が認められたが、胆嚢では検体投与に関連した所見は認められなかった。

血中 Chol の増加は、メタミトロンの胆汁中代謝物のグルタチオン抱合体生成のためグルタチオンが消費され、胆汁流量の減少を導いたことから起こるものと考えられた。また、CYP7A 活性の増加と、その結果としての非抱合のコール酸の増加が認められ、胆嚢への刺激性が示唆された。（参照 3、7、75、124、126）

(2) 内分泌系への影響

① Hershberger 試験

a. アンドロゲン作用

精巣を摘出した SD ラット（一群雄6匹）にメタミトロンを10日間強制経口投与（原体：0、50 及び 150 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 水溶液）し、アンドロゲン作用について検討された。陽性対照として、プロピオン酸テストステロン（0.2 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）が用いられた。

50 mg/kg 体重/日以上投与群において肝絶対重量の増加が認められた。

プロピオン酸テストステロン投与群においてアンドロゲン依存性器官〔腹側前立腺、精嚢（凝固腺を含む。）、肛門挙筋及び球海綿体筋、尿道球腺並びに陰茎亀頭〕の絶対重量増加が認められたが、いずれの投与群においてもこれらの器官の重量に検体投与による影響は認められなかったことから、メタミトロンはアン

¹³ 鉄染色で陽性となった。

ドロゲン様作用を有さないと考えられた。(参照 117、124、126)

b. 抗アンドロゲン作用

精巣を摘出した SD ラット(一群雄 6 匹)にプロピオン酸テストステロンを 0.2 mg/kg 体重/日の用量で皮下投与するとともに、メタミトロンを 10 日間強制経口投与(原体: 0、17、50 及び 150 mg/kg 体重/日、溶媒: 0.5%CMC 水溶液)して、抗アンドロゲン作用が検討された。陽性対照として、フルタミド(3 mg/kg 体重/日、溶媒: コーン油)が用いられた。

フルタミド投与群においてアンドロゲン依存性器官[腹側前立腺、精囊(凝固腺を含む。)、肛門挙筋及び球海綿体筋、尿道球腺並びに陰茎亀頭]の絶対重量減少が認められたが、いずれの投与群においてもこれらの器官の重量に検体投与による影響は認められなかったことから、メタミトロンは抗アンドロゲン作用を有さないと考えられた。(参照 117、124、126)

② エストロゲン受容体 α 転写活性化試験 (*in vitro*)

メタミトロンのヒトエストロゲン受容体 α (hER α) に対する、アゴニスト及びアンタゴニスト作用の有無を検討するため、hER α を導入した安定形質転換細胞(hER α -HeLa-9903)を用いたレポーター遺伝子アッセイ試験(処理濃度: ER アゴニストアッセイ 100 pmol/L~10 μ mol/L、ER アンタゴニストアッセイ 1 nmol/L~10 μ mol/L)が実施された。

いずれの試験においても陰性であったことから、メタミトロンは hER α に対してアゴニスト及びアンタゴニスト活性を有さないと考えられた。(参照 118、124、126)

③ ステロイドホルモン産生に及ぼす影響試験 (*in vitro*)

ヒト副腎皮質癌由来細胞(H295R)を用いて、メタミトロンのステロイドホルモン(エストラジオール及びテストステロン)産生に及ぼす影響試験(処理濃度: 0.0001~10 μ mol/L)が実施された。

いずれの濃度においてもエストラジオール及びテストステロン産生に検体投与による影響は認められなかった。(参照 119、124、126)

④ アンドロゲン受容体依存性転写活性化試験 (*in vitro*)

メタミトロンのアンドロゲン受容体(AR)に対する、アゴニスト及びアンタゴニスト作用の有無を検討するため、AR-EcoScreenTM細胞株を用いたレポーター遺伝子アッセイ(処理濃度: AR アゴニストアッセイ 0.1 nmol/L~10 μ mol/L、AR アンタゴニストアッセイ 1 nmol/L~10 μ mol/L)が実施された。

いずれの濃度においても陰性であり、メタミトロンは AR に対してアゴニスト活性及びアンタゴニスト活性を有さないと考えられた。(参照 120、124、126)

⑤ アロマターゼ活性阻害試験 (*in vitro*)

メタミトロンのアロマターゼ活性阻害作用を検討するため、ヒト組換えミクロソーム (CYP19 及び還元酵素を含む。) を用いて、アロマターゼ活性阻害試験 (処理濃度: 0.00001~100 $\mu\text{mol/L}$) が実施された。

いずれの濃度においても酵素活性阻害作用は認められず、メタミトロンはアロマターゼ活性阻害物質ではないと考えられた。(参照 121、124、126)

(3) 公表文献における研究結果

メタミトロンについて、表 80 のとおりデータベースを用いた公表文献検索が実施され、収集された公表文献 1,065 報 (データベース間等での重複を含む。) のうち 3 報が選択され、リスク管理機関から提出された¹⁴。(参照 76)

評価目的との適合性等の観点から検討¹⁵した結果、食品健康影響評価に公表文献 2 報 [4.(4)②及び 5.(6)] を使用した。

表 80 収集された公表文献数

データベース名	検索対象期間	公表文献数
Agricola、Biosis 等	2006 年 3 月～2019 年 10 月	887 ^a
Agricola、Biosis 等	2019 年 10 月 1 日～2023 年 6 月 30 日	171
J-STAGE	2008 年 4 月 1 日～2023 年 3 月 31 日	7

^a: 検索対象期間以前の文献であるが、検討対象に加えた 3 報を含む。

¹⁴ 「公表文献の収集、選択等のためのガイドライン (令和 3 年 9 月 22 日農林水産省農業資材審議会農薬分科会決定)」に基づく。

¹⁵ 「残留農薬の食品健康影響評価における公表文献の取扱いについて (令和 3 年 3 月 18 日農薬第一専門調査会決定)」に基づく検討。

III. 安全性に係る試験の概要（代謝物）

1. 急性毒性試験

（1）急性毒性試験（代謝物 M-1）

代謝物 M-1 を用いた急性毒性試験（経口投与）が実施された。

結果は表 81 に示されている。（参照 3、7、77、124）

表 81 急性毒性試験概要（経口投与、代謝物 M-1）

被験物質	動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
代謝物 M-1	SD ラット ^a 雌雄各 5 匹 (参照 77、124)	4,260	約 5,000	投与量：2,500 及び 5,000 mg/kg 体重 鎮静、呼吸異常、よろめき歩行、反応性の低下、四肢の伸展、チアノーゼ、閉眼、傾眠、紅涙、消瘦、粗毛、体重減少 死亡例で萎縮を伴う脾結節性変化、胸腺萎縮 雄：2,500 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：5,000 mg/kg 体重で死亡例

^a：溶媒としてクレモホア EL 水溶液が用いられた。

2. 遺伝毒性試験（代謝物 M-1、M-8、M-22 及び M-32）

代謝物 M-1（土壌、水中、植物及び動物由来）の細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳類細胞及びチャイニーズハムスター肺由来細胞（V79）を用いた遺伝子突然変異試験並びにヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験、代謝物 M-8（土壌及び植物由来）、M-22（動物由来）及び M-32（植物由来）の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

結果は表 82 に示されている。

代謝物 M-22 の細菌を用いた復帰突然変異試験は陽性であった。代謝物 M-22 はラットを用いた動物体内動態試験で腎臓及び尿中から検出されているが、原体のラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験では腎臓、膀胱における腫瘍性病変は認められなかった。また、ラットを用いた 2 世代繁殖試験や発生毒性試験では異常が認められなかったこと、及び原体を用いた遺伝毒性試験の結果、生体において問題となる遺伝毒性は認められなかったことから、代謝物 M-22 が生体において問題となる遺伝毒性を示すことは考えにくい。その他の代謝物における試験結果は全て陰性であった。（参照 3、7、78、123、124、126）

表 82 遺伝毒性試験概要（代謝物 M-1、M-8、M-22 及び M-32）

被験物質	試験		対象	処理濃度	結果
代謝物 M-1	in vitro	復帰突然変異試験 (参照 78)	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E.coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> /pKM101 株)	313～5,000 μg/プレート (+/-S9)(プレインキュベーション法)	陰性
		復帰突然変異試験 (参照 124、126)	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E.coli</i> (WP2 <i>uvrA</i>)	①～5,000 μg/プレート (+/-S9)(プレート法) ②～5,000 μg/プレート (+/-S9)(プレインキュベーション法)	陰性
		遺伝子突然変異試験 (HPRT 遺伝子) (参照 124)	哺乳類細胞(詳細不明)	～1,250 μg/mL(+/-S9)	陰性
		遺伝子突然変異試験 (参照 126)	チャイニーズハムスター肺由来細胞(V79)	処理濃度不明(+/-S9)	陰性
		染色体異常試験 (参照 124)	ヒト末梢血リンパ球	①～2,500 μg/mL (+/-S9)(4 時間処理) ②～2,500 μg/mL (+S9)(処理時間不明) ③～2,500 μg/mL (-S9)(24 時間処理)	陰性
		染色体異常試験 (参照 126)	ヒト末梢血リンパ球	処理濃度不明 (+/-S9)(処理時間不明)	陰性
代謝物 M-8	in vitro	復帰突然変異試験 (参照 126、128)	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E.coli</i> (WP2 <i>uvrA</i>)	①～5,000 μg/プレート (+/-S9)(プレート法) ②～5,000 μg/プレート (+/-S9)(プレインキュベーション法)	陰性
代謝物 M-22		復帰突然変異試験 (参照 122、123)	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)	20～12,500 μg/プレート (+/-S9) (プレート法)	陽性
代謝物 M-32		復帰突然変異試験 (参照 124、126)	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E.coli</i> (WP2 <i>uvrA</i>)	①～5,000 μg/プレート (+/-S9)(プレート法) ②～5,000 μg/プレート (+/-S9)(プレインキュベーション法)	陰性

+/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

IV. 食品健康影響評価

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

評価に用いた試験成績において、過去のテストガイドラインに基づき実施されている試験も確認されたが、メタミトロンの代謝・毒性プロファイルを適切に把握できることから、評価は可能と判断した。

¹⁴C で標識したメタミトロンの植物代謝試験の結果、てんさいの茎葉における主要成分は未変化のメタミトロンであり、10%TRR を超える代謝物として M-1 及び M-30 が認められた。りんごの果実における主要成分も未変化のメタミトロンであり、10%TRR を超える代謝物として M-1、M-3 及び M-33 が認められた。

メタミトロン並びに代謝物 M-1、M-5 及び M-6 を分析対象化合物としたてんさいの作物残留試験の結果、メタミトロンの最大残留値は 0.009 mg/kg（根部）であり、代謝物 M-1、M-5 及び M-6 はいずれも検出限界未満であった。

¹⁴C で標識したメタミトロンの畜産動物（ヤギ）を用いた家畜代謝試験の結果、腎臓中の主要成分として、代謝物 M-1 が最大 36.5%TRR 認められたほか、代謝物 M-2/M-18 が最大 14.0%TRR 認められた。

¹⁴C で標識したメタミトロンのラットを用いた動物体内動態試験の結果、経口投与後の胆汁、尿及び消化管を除く動物体中の放射能の合計から、メタミトロンの吸収率は 91.0%～105%と算出された。投与後 24 時間で尿中に 33%TAR～40.5%TAR、糞中に 0.93%TAR～2.94%TAR 排泄された。胆汁中排泄率は 56.4%TAR～65%TAR であり、主に胆汁を介して糞中に排泄されと考えられた。尿及び糞中において未変化のメタミトロンが認められ、胆汁中では認められなかった。主要代謝物は尿では M-1、M-2、M-3 及び M-20、糞では M-1 及び M-18、胆汁では M-23 及び M-24 であった。血漿、肝臓及び腎臓では未変化のメタミトロンが認められたほか、代謝物として、血漿及び腎臓中では M-1、M-20、M-25 等が、肝臓中では M-1、M-20、M-23、M-25、M-26 等が認められた。

各種毒性試験結果から、メタミトロン投与による影響は、主に体重（増加抑制）、肝臓（重量増加、単細胞壊死等）、胆嚢（粘膜上皮過形成等：イヌ）に認められた。発がん性、神経毒性、生体におい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②において、着床数減少等が認められた。

ウサギを用いた発生毒性試験②において、胸骨分節非対称の発生頻度増加が認められた。ラットでは催奇形性は認められなかった。

植物代謝試験の結果、10%TRR を超える代謝物として、M-1、M-3、M-30 及び M-33 が認められた。代謝物 M-1 及び M-3 はラットにおいても認められた。代謝物 M-30 及び M-33 はラットで認められていないが、代謝物 M-30 は植物代謝試験で 10%TRR を超えて認められたのはてんさいの茎葉のみであった。代謝物 M-1、M-3 及び M-33 は、りんごの果実において 10%TRR を超えて認められ、作物残留試験は提出されていないが、植物代謝試験の結果を踏まえ、農産物中のばく露評価対象

物質をメタミトロン及び代謝物 M-1 と設定した。

各試験における無毒性量等は表 83 に、単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等は表 84 に示されている。

食品安全委員会農薬第五専門調査会は、各試験で得られた無毒性量及び最小毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 2 世代繁殖試験①及び②の無毒性量 3.9 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 0.039 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量（ADI）と設定した。

また、メタミトロンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量及び最小毒性量のうち最小値は、ラットを用いた一般薬理試験の無毒性量 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。

ADI	0.039 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	繁殖試験①及び②
（動物種）	ラット
（期間）	2 世代
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	3.9 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）	ラット
（期間）	単回
（投与方法）	強制経口
（無毒性量）	10 mg/kg 体重
（安全係数）	100

ばく露量については、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。

<参考>

<EFSA、2008 年>

ADI	0.03 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）	2 年間
（投与方法）	混餌

(無毒性量)	3 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	100

ARfD	0.1 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料①)	発生毒性試験①
(動物種)	ラット
(期間)	妊娠 6～15 日
(投与方法)	強制経口

(ARfD 設定根拠資料②)	一般薬理試験
(動物種)	ラット
(期間)	単回
(投与方法)	強制経口

(無毒性量)	10 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<EPA、2024 年>

cPAD	0.09 mg/kg 体重/日
(cPAD 設定根拠資料①)	発がん性試験①
(動物種)	マウス
(期間)	18 か月間
(投与方法)	混餌

(cPAD 設定根拠資料②)	慢性毒性/発がん性併合試験①
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌

(無毒性量)	9 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	100

aRfD	0.3 mg/kg 体重
(aRfD 設定根拠資料)	一般薬理試験
(動物種)	マウス、ラット
(期間)	単回
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	30 mg/kg 体重

(不確実係数) 100

<HC、2025 年>

ADI	0.04 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	繁殖試験②
(動物種)	ラット
(期間)	2 世代
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	11 mg/kg 体重/日
(CAF*)	300
* : composite assessment factor	(幼小児の感受性を考慮した追加の安全係数 3)

ARfD	0.1 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	一般薬理試験
(動物種)	ラット
(期間)	単回
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	10 mg/kg 体重
(CAF*)	100

* : composite assessment factor

<APVMA、2018 年>

ADI	0.03 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)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	3 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	0.1 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料①)	発生毒性試験①
(動物種)	ラット
(期間)	妊娠 6～15 日
(投与方法)	強制経口

(ARfD 設定根拠資料②)	一般薬理試験
----------------	--------

(動物種)	ラット	
(期間)	単回	
(投与方法)	強制経口	
(無毒性量)	10 mg/kg 体重	
(安全係数)	100	
		(参照 123～129)

表 83 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⁾					
			EFSA	EPA	HC	APVMA	食品安全委員会農 薬第五専門調査会	参考 (農薬ドシエ)
ラット	14 週間 亜急性毒 性試験	0、250、500、 1,000、2,000 ppm	18.4	43	雄：46.6 雌：42.8		雄：18.4 雌：22.8	雄：18.4 雌：22.8
		雄：0、18.4、 36.6、78.0、 153 雌：0、22.8、 42.8、88.3、 165	肝毒性を示唆す る血液生化学的 変化、病理組織 学的変化	雌：肝臓限局性 壊死、Chol 増 加	雌雄：体重増加 抑制、Chol 増 加 雌：副腎重量減 少		雌雄：T.Chol 増加 等	雄：T.Chol 増加、飲水量 減少 雌：T.Chol 増加
	90 日間 亜急性毒 性試験	0、100、500、 2,500 ppm		雄：202 雌：229	雄：34.4 雌：42.9		雄：33 雌：41	
		雄：0、7、33、 202/199 雌：0、8、41、 229/214		雌雄：毒性所見 なし	雌雄：尿失禁、 体重増加抑制 雌：Glu 減少		雌雄：体重増加抑 制	
	28 日間 亜急性毒 性試験	0、500、2,000 ppm		雄：209 雌：207	—		—	
		雄：9.4、46.4、 209 雌：11.2、 51.4、207		雌雄：毒性所見 なし				

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾					
			EFSA	EPA	HC	APVMA	食品安全委員会農 薬第五専門調査会	参考 (農薬ドシエ)
	2年間慢 性毒性/ 発がん性 併合試験 ①	0、100、400、 1,600 ppm	4.9	雄：5 雌：6	雄：4.9 雌：6.0		雄：4.9 雌：6.0	雄：4.9 雌：6.0
		雄：0、4.9、 19.5、81.5 雌：0、6.0、 24.9、100	肝重量増加、病 理組織学的変化 Hb 及び Ht 減 少 (発がん性は認 められない)	雌雄：肝臓の病 理組織学的変化 等 (発がん性は認 められない)	雌雄：早期腎乳 頭壊死等 (発がん性は認 められない)		雌雄：Hb 及び Ht 減少等 (発がん性は認め られない)	雄：肝類洞血 管拡張等 雌：肝比重量 増加等 (発がん性は認 められない)
	2年間慢 性毒性/ 発がん性 併合試験 ②	0、50、300、 1,570/1,630 ppm		雄：19 雌：27	雄：19.1 雌：27.0		雄：19.1 雌：27.0	
		雄：3.1、19.1、 114/122 雌：4.5、27.0、 164/166		雌雄：体重増加 抑制 雌：尿失禁 (発がん性は認 められない)	雌雄：体重増加 抑制、肝重量減 少 雄：肝好塩基性 細胞巢、腸間膜 リンパ節、縦隔 リンパ節及び顎 下リンパ節の増 生等 (発がん性は認 められない)		雌雄：体重増加抑 制等 (発がん性は認め 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⁾					
			EFSA	EPA	HC	APVMA	食品安全委員会農 薬第五専門調査会	参考 (農薬ドシエ)
	90 日間 亜急性神 経毒性	0、133、400、 1,200 ppm		雄：84 雌：97	雄：28.2 雌：35.3		雄：28.2 雌：35.3	雄：28.2 雌：35.3
		雄：0、9.34、 28.2、84.0 雌：0、10.8、 35.3、96.8		雌雄：毒性所見 なし (神経毒性は認 められない)	雌雄：体重増加 抑制 (神経毒性は認 められない)		雌雄：体重増加抑 制 (亜急性神経毒性は 認められない)	雌雄：体重増 加抑制 (神経毒性は 認められな い)
	2 世代 繁殖試験 ①	0、50、250、 1,250 ppm	親動物及び児動 物：7.3(②との 総合評価) 親動物及び児動 物： 雌雄：体重への 影響 (繁殖能に対す る影響は認めら れない)	親動物及び児動 物： 雄：20 雌：23 繁殖能： 雄：97 雌：113	親動物： 雄：3.9 雌：4.6 児動物：4.6 繁殖能： 雄：3.9 雌：4.6		親動物： P 雄：19.8 P 雌：22.9 F ₁ 雄：24.1 F ₁ 雌：27.9 児動物： P 雄：3.9 P 雌：4.6 F ₁ 雄：4.8 F ₁ 雌：5.3	親動物及び児 動物： P 雄：3.9 P 雌：4.6 F ₁ 雄：4.8 F ₁ 雌：5.3
		P 雄：0、3.9、 19.8、97.2 P 雌：0、4.6、 22.9、113 F ₁ 雄：0、4.8、 24.1、136 F ₁ 雌：0、5.3、 27.9、138		親動物： 雌雄：体重増加 抑制等 児動物：体重増 加抑制 繁殖能： 毒性所見なし	親動物：体重増 加抑制 児動物：体重増 加抑制(F ₂ 世代) 繁殖能： 出生時体重減少 (F ₁ 世代)		親動物： 雌雄：体重増加抑 制等 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)	親動物及び児 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)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾					
			EFSA	EPA	HC	APVMA	食品安全委員会農 薬第五専門調査会	参考 (農薬ドシエ)
	2 世代 繁殖試験 ②	0、100、500、 2,500 ppm	親動物及び児動 物：7.3(①との 総合評価)	親動物： 雄：7 雌：12	親動物： 雄：8.4 雌：—		親動物及び児動 物：	
		P 雄：0、7.3、 36.4、239 P 雌：0、 12.0、59.3、 354 F ₁ 雄：0、8.4、 41.0、263 F ₁ 雌：0、 11.3、53.8、 307		児動物： 雄：36 雌：59 繁殖能： 雄：36 雌：59	児動物： 11.3 繁殖能： 雄：36.4 雌：59.3		P 雄：7.3 P 雌：12.0 F ₁ 雄：8.4 F ₁ 雌：11.3 繁殖能： P 雄：36.4 P 雌：59.3 F ₁ 雄：41.0 F ₁ 雌：53.8	
			親動物： 雌雄：体重増加 抑制 児動物： 体重増加抑制、 生存率低下 繁殖能： 黄体数及び着床 数減少	親動物： 雌雄：体重増加 抑制 雌：尿失禁 児動物： 体重減少、産児 数減少、生存率 低下 繁殖能： 黄体数及び着床 数減少	親動物： 雌雄：体重増加 抑制、摂餌量減 少 児動物： 生存率低下、体 重増加抑制、喰 殺児動物増加 繁殖能： 黄体数、着床数 及び産児数減少		親動物： 雌雄：体重増加抑 制等 児動物： 生存率低下等 繁殖能： 着床数減少等	

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾					
			EFSA	EPA	HC	APVMA	食品安全委員会農 薬第五専門調査会	参考 (農薬ドシエ)
	発生毒性 試験①	0、10、30、 100		母動物及び胎 児：100 母動物及び胎 児： 毒性影響なし (催奇形性は認 められない)	母動物及び胎 児：30 母動物： 呼吸困難、側臥 位及び又は背臥 位、摂餌量減少 胎児： 波状肋骨の発生 頻度増加 (催奇形性は認 められない)		母動物及び胎児： 30 母動物： 摂餌量減少 胎児： 骨格変異(波状肋骨 及び第1頸椎二分) の発生頻度増加 (催奇形性は認めら れない)	母動物：10 胎児：100 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)
	発生毒性 試験②	0、25、100、 400		—	母動物及び胎 児：25 母動物： 体重増加抑制、 死亡例増加 胎児： 波状肋骨の発生 頻度増加 (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⁾					
			EFSA	EPA	HC	APVMA	食品安全委員会農 薬第五専門調査会	参考 (農薬ドシエ)
マウス	90 日間 亜急性毒 性試験	0、50、200、 1,600、3,200 ppm	54.8 肝毒性を示唆す る血液生化学的 変化、病理組織 学的変化	雄：55 雌：93 肝臓の病理組織 学的変化等	雄：55 雌：93 雌雄：体重増加 抑制、肝重量増 加等		雄：54.8 雌：93.0 雌雄：肝絶対及び 比重量増加等	雄：54.8 雌：93.0 雌雄：肝重量 増加、肝細胞 変性等
		雄：0、11.9、 54.8、369、787 雌：0、21.7、 93.0、568、 1,470						
	18 か月 間発がん 性試験①	0、50、250、 1,250 ppm	7.1 肝重量増加、病 理組織学的変化 (発がん性は認 められない)	雄：7 雌：9 肝臓の病理組織 学的変化 (発がん性は認 められない)	雄：7.1 雌：9.3 雌雄：肝細胞変 性、小葉中心性 肝細胞肥大等 (発がん性は認 められない)		雄：7.1 雌：9.3 雌雄：肝絶対及び 比重量増加、肝細 胞変性等 (発がん性は認めら れない)	雄：7.1 雌：9.3 雌雄：肝細胞 変性等 (発がん性は認 められない)
		雄：0、7.1、 35.9、174 雌：0、9.3、 46.3、223						
	18 か月 間発がん 性試験②	0、80、320、 1,280 ppm		雄：179 雌：193 毒性所見なし (発がん性は認 められない)	雄：46.2 雌：46.5 雌雄：体重増加 抑制、摂餌量減 少、肝及び胆嚢 重量増加 (発がん性は認 められない)		雄：46.3 雌：46.5 雌雄：体重増加抑 制及び摂餌量減少 (発がん性は認めら れない)	雄：46.3 雌：46.5 雌雄：体重増 加抑制等 (発がん性は認 められない)
		雄：0、12.0、 46.3、179 雌：0、12.0、 46.5、193						

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾					
			EFSA	EPA	HC	APVMA	食品安全委員会農 薬第五専門調査会	参考 (農薬ドシエ)
	87 週間 発がん性 試験	0、28、56、 560、1,120 ppm		雌雄：82	—		—	56 ppm
		雄：0、4、8、 82、165 雌：0、5、10、 82、193		慢性肝炎 (発がん性は認 められない)				雄：慢性肝炎 (発がん性は 認められな い)
ウサギ	発生毒性 試験①	0、10、40、 160		母動物及び胎 児：160 母動物及び胎 児：毒性所見な し (催奇形性は認 められない)	母動物及び胎 児：40 母動物： 変色尿、尿及び 糞量減少等 胎児：生存胎児 数減少、着床後 胚損失率増加等 (催奇形性は認 められない)		母動物：40 胎児：160 母動物： 体重減少、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)	母動物：40 胎児：160 母動物： 体重及び摂餌 量減少 胎児： 毒性所見なし (催奇形性は認 められない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾					
			EFSA	EPA	HC	APVMA	食品安全委員会農 薬第五専門調査会	参考 (農薬ドシエ)
	発生毒性 試験②	0、25、50、 100		母動物及び胎 児：100 母動物及び胎 児：毒性所見な し (催奇形性は認 められない)	母動物：100 胎児：25 母動物： 毒性所見なし 胎児； 胸骨分節の不完 全骨化及び非対 称並びに頭頂骨 及び頭頂間骨の 不完全骨化の発 生頻度増加		母動物：100 胎児：25 母動物： 毒性所見なし 胎児： 胸骨分節不完全骨 化及び胸骨分節非 対称の発生頻度増 加	
イヌ	90 日間 亜急性毒 性試験①	0、100、500、 2,000 ppm	3.6	雌雄：17	雄：16.8 雌：16.3		雄：16.8 雌：16.3	雄：3.6 雌：3.8
		雄：0、3.6、 16.8、65.4 雌：0、3.8、 16.3、55.7	血液生化学的変 化	Chol 及び TG 増加、肝重量増 加等	雌雄：体重増加 抑制、Chol 及 び TG 増加、肝 重量増加等		TG 及び T.Chol 増 加等	雌雄：TG 増 加等
	90 日間 亜急性毒 性試験②	0、80、800、 2,500 ppm 雄：0、2.5、 7.0、25.1、56.7 雌：0、2.9、 7.8、22.8、59.0		雄：25 雌：23 雌雄：体重増加 抑制、摂餌量減 少等	雄：7.0 雌：7.8 雌雄；TG 及び Chol 増加等		雄：7.0 雌：7.8 TG 及び T.Chol 増 加	

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾					
			EFSA	EPA	HC	APVMA	食品安全委員会農 薬第五専門調査会	参考 (農薬ドシエ)
	1 年間慢 性毒性試 験	0、50、450、 1,200 ppm		雄：14 雌：13	雄：13.6 雌：12.7		雄：13.6 雌：12.7	雄：1.1 雌：1.2
		雄：0、1.1、 13.6、31.6 雌：0、1.2、 12.7、32.0		雌雄：TG 及び Chol 増加等	雌雄：Chol 及 び ALT 増加等		雌雄：TG 及び T.Chol 増加等	雌雄：T.Chol 増加等
	2 年間慢 性毒性試 験	0、100、400、 1,600/3,200 ppm 雄：0、3.06、 11.3、96.0 雌：0、2.90、 11.4、86.3	3.0 Chol 増加	—	—	3 Chol 増加	—	雄：3.06 雌：2.90 雌雄：T.Chol 増加
ADI(cPAD)			NOAEL：3.0 SF：100 ADI：0.03	NOAEL：9 UF：100 cPAD：0.09	NOAEL：11 CAF：300 ADI：0.04	NOAEL：3 SF：100 ADI：0.03	NOAEL：3.9 SF：100 ADI：0.039	NOAEL：3.06 SF：100 ADI：0.031
ADI(cPAD)設定根拠資料			イヌ 2 年間慢性 毒性試験	マウス 18 か月 間発がん性試験 ① ラット 2 年間慢 性毒性/発がん性 併合試験①	ラット 2 世代繁 殖試験② ^a	イヌ 2 年間慢性 毒性試験	ラット 2 世代繁殖 試験①及び②	イヌ 2 年間慢 性毒性試験

注) /：試験記載なし、—：設定できず

NOAEL：無毒性量、SF：安全係数、UF：不確実係数、CAF：複合評価係数、ADI：許容一日摂取量、cPAD：慢性参照用量

¹⁾ 無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

^a：幼小児の感受性を考慮した追加の安全係数 3 を適用した場合、本試験の NOAEL が最小となることから、ADI の設定根拠資料とされた。

表 84 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：1,000、1,120、1,250、 1,400 雌：1,250、1,600、1,700	— 雄：自発運動低下、痙攣等 雌：下痢、痙攣性歩行
	急性毒性試験	雌雄：2,000	— 雌雄：運動失調、円背位等
	急性毒性試験	雌雄：1,500、2,500、4,000	1,500 雌雄：嗜眠、尿失禁
	一般薬理試験 (体温)	雄：0、10、30、100、300、 1,000	雄：30 雄：体温低下
	一般薬理試験 (体温)	雌雄：0、3、10、30	雌雄：10 雌雄：体温低下
	一般薬理試験 (自発運動量)	雄：0、10、30、100、300、 1,000	雄：30 休息時間の増加、移動距離及び立ち 上がり回数減少
	発生毒性試験 ①	0、10、30、100	胎児：30 骨格変異(波状肋骨及び第1頸椎二 分)の発生頻度増加
マウス	急性毒性試験	雄：630、710、1,000、 1,250 雌：500、630、710、1,000	— 雌雄：自発運動低下、痙攣性歩行等
	急性毒性試験	雌雄：400、700、1,000、 1,500、2,500、4,000	— 雄：嗜眠 雌：嗜眠、運動失調
	一般薬理試験 (一般状態)	雄：0、30、100、300	雄：30 雄：鎮静、立毛等
	一般薬理試験 (運動協調性)	雄：0、30、100、300	雄：100 雄：落下動物数増加
ウサギ	発生毒性試験 ①	0、10、40、160	母動物：40 母動物：体重減少/増加抑制、摂餌量 減少

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)
	発生毒性試験 ②	0、25、50、100	胎児：25 胸骨分節不完全骨化及び胸骨分節非 対称の発生頻度増加
ARfD			NOAEL：10 SF：100 ARfD：0.01
ARfD 設定根拠資料			ラット一般薬理試験

ARfD：急性参照用量、NOAEL：無毒性量、SF：安全係数

－：無毒性量は設定されなかった。

¹⁾：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

記号	略称	化学名
M-1	脱アミノメタミトロン 脱アミノ体 代謝物 II	4,5-Dihydro-3-methyl-6-phenyl-1,2,4-triazine-5-one 3-methyl-6-phenyl-1,2,4-triazine-5(4 <i>H</i>)-one
M-2	4-ヒドロキシ- 脱アミノ体	6-(4-Hydroxyphenyl)-3-methyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-5-one 6-(4-Hydroxyphenyl)-3-methyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-5(4 <i>H</i>)-one
M-3	脱アミノ- ヒドロキシメチル体 (MTM-237- DAHM)	4,5-Dihydro-3-hydroxymethyl-6-phenyl-1,2,4-triazin-5-one 3-hydroxymethyl-6-phenyl-1,2,4-triazin-5(4 <i>H</i>)-one
M-4	ヒドラジノ酢酸体 代謝物 III THS 2052	α -[(1-Hydrazinoethyliden)=hydrazono]-phenylacetic acid
M-5	アミノ酢酸体 代謝物 IV	α -[(1-Iminomethyl)hydrazono]-phenylacetic acid
M-6	アセチル酢酸体 代謝物 V	α -(Acetylhydrazono)-phenylacetic acid
M-7	代謝物 VI	α -(Acetylhydrazono)-phenylacetic acid hydrazine
M-8	メタミトロン- N-グルコシド 代謝物 VII	4-(β -D-glucopyranosylamino)-4,5-dihydro-3-methyl-6-phenyl-1,2,4-triazine-5-one 4-(β -D-glucopyranosylamino)-3-methyl-6-phenyl-1,2,4-triazine-5(4 <i>H</i>)-one
M-9	代謝物 VIII	3-Methyl-1,2,4-triazin-5-one 3-Methyl-1,2,4-triazin-5(4 <i>H</i>)-one
M-10	代謝物 IX	3-Methyl-6-hydroxy-1,2,4-triazin-5-one 3-Methyl-6-hydroxy-1,2,4-triazin-5(4 <i>H</i>)-one
M-11	テトラジン 代謝物 X	3-Methyl-6-phenyl-1,2,4,5-tetrazin
M-12	オキサジアゾール 代謝物 XI	5-Methyl-2-phenyl-1,3,4-oxaziazole
M-13	フェニルギ酸のアジン 代謝物 XIV	Azinodiphenylacetic acid
M-14	WLF 219	2H-Tetrazole-2-acetic acid (α -phenyl)-5-methyl
M-15	—	<i>N</i> -Acetyl- <i>N</i> -benzoylhydrazide
M-16	安息香酸 代謝物 XII	Benzoic acid
M-17	ベンズニトリル	Benzonitrile
M-18	3-ヒドロキシ- 脱アミノ体	6-(3-Hydroxyphenyl)-3-methyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-5-one 6-(3-Hydroxyphenyl)-3-methyl-1,2,4-triazin-5(4 <i>H</i>)-one
M-19	4-ヒドロキシ- 脱アミノ-GA	6-[4-(β -D-glucopyranuronosyloxy)=phenyl]-3-methyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-5-one 6-[4-(β -D-glucopyranuronosyloxy)=phenyl]-3-methyl-1,2,4-triazin-5(4 <i>H</i>)-one

記号	略称	化学名
M-20	トリアジニウム 酢酸体	5-(Carboxymethyl)-2-methylpyrido[2,1-f][1,2,4]= triazin-9-ium-4-olate
M-21	ヒドロキシエチル トリアジニウム体	5-(2-Hydroxyethyl)-2-methylpyrido[2,1-f][1,2,4]= triazin-9-ium-4-olate
M-22	N-オキシド体	3-Methyl-5-oxo-6-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-1- ium-1-olate 又は 3-Methyl-5-oxo-6-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-2- ium-2-olate
M-23	脱アミノジエニル グルタチオン体	2-Amino-4-[(1-[(carboxymethyl)carbamoyl]-2-{[6-hydroxy-2-(3- methyl-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl)-2,4- cyclohexadienyl]=sulfanyl}ethyl)carbamoyl]=butanoic acid
M-24	脱アミノジエニル システニル グリシン体	2-[(1-Amino-2-{[6-hydroxy-2-(3-methyl-5-oxo-4,5-dihydro- 1,2,4-triazin-6-yl)-2,4-cyclohexadienyl]sulfanyl}= ethyl)carboxyaminol]acetic acid
M-25	脱アミノジエニル システイン体	S-[6-hydroxy-2-(3-methyl-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin- 6-yl)-2,4-cyclohexadienyl]=cystein
M-26	ジエニル グルタチオン体	2-Amino-4-({2-([2-(4-amino-3-methyl-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4- triazin-6-yl)-6-hydroxy-2,4-cyclohexadienyl]sulfanyl)- 1-[(carboxymethyl)carbamoyl]=ethyl}carbamoyl)butanoic acid
M-27	3,4-ヒドロキシ- 脱アミノ体	6-(3,4-Dihydroxyphenyl)-3-methyl-4,5-dihydro-1,2,4- triazin-6-one 6-(3,4-Dihydroxyphenyl)-3-methyl-1,2,4-triazin-5(4 <i>H</i>)-one
M-28	脱アミノ・脱メチル 体	6-Phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-5-one 6-Phenyl-1,2,4-triazin-5(4 <i>H</i>)-one
M-29	メタミトロン- N-グルコシド サルフェート	—
M-30	メタミトロン- N-グルコシド ビスサルフェート	—
M-31	オキシム酸	2-(Hydroxyimino)-2-phenylacetic acid
M-32	M-1-N-グルコシド	Desamino-Metamitron-N-glycoside
M-33	MTM-237-3C3O (MTM-237-UNK)	3-[[carboxy(phenyl)methyl]amino]-3-oxopropanoic 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
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]
APVMA	オーストラリア農薬・動物用医薬品局
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	血中濃度・時間曲線下面積
BBCH	B iologische B undesanstalt B undessortenamt and C hemical i ndustry：植物成長の段階を表す
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
CYP	シトクロム P450
EFSA	欧州食品安全機関
EPA	米国環境保護庁
GDH	グルタミン酸脱水素酵素
Glob	グロブリン
Glu	グルコース (血糖)
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
HC	カナダ保健省
Ht	ヘマトクリット値 [=血中血球容積 (PCV)]
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
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
<i>N</i> -DEM	アミノピリン <i>N</i> -デメチラーゼ
<i>O</i> -DEM	4-ニトロアニソール <i>O</i> -デメチラーゼ
PHI	最終使用から収穫までの日数
RBC	赤血球数
Ret	網状赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
T ₃	トリヨードサイロニン
T ₄	サイロキシン
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能

略称	名称
TSH	甲状腺刺激ホルモン
Ure	尿素
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	試験 ほ場 数	使用量 (g ai /ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)											
					メタミトロン				代謝物 M-1				代謝物 M-5		代謝物 M-6	
					公的分析機関		社内分析機関		公的分析機関		社内分析機関		社内分析機関		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	最高値	平均値	最高値	平均値
てんさい (露地) [根部] 1999 年度	1	4,200 WDG	3	57	0.009	0.009	<0.005	<0.005	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04
			3	69	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04
			3	89	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04
	1	4,200 WDG	3	60	0.006	0.006	<0.005	<0.005	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04
			3	71	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04
			3	91	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04
てんさい (露地) [根部] 2013 年度	1	4,200 WDG	5	29	<0.01	<0.01										
			5	44	<0.01	<0.01										
			5	58	<0.01	<0.01										
てんさい (露地) [根部] 2013 年度	1	4,200 WDG	5	30	<0.01	<0.01										
			5	44	<0.01	<0.01										
			5	57	<0.01	<0.01										

WDG：顆粒水和剤、/：該当なし

- ・全てのデータが定量限界未満又は検出限界未満の場合は定量限界値又は検出限界値の平均に<を付して記載した。
- ・代謝物の数値はメタミトロン換算値（換算係数は代謝物 M-1：1.08、代謝物 M-5：0.99、代謝物 M-6：0.98）

< 参照 >

- 1 食品、添加物の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付け厚生労働省告示第 499 号）
- 2 食品健康影響評価について（平成 25 年 3 月 12 日付け厚生労働省発食安 0312 第 14 号）
- 3 農薬抄録 メタミトロン（平成 25 年 1 月 31 日改訂）：マクテシム・アガン・ジャパン株式会社、未公表
- 4 再評価を受けるべき農薬の範囲を指定した件（令和 3 年 4 月 7 日付け農林水産省告示第 509 号）
- 5 食品健康影響評価について（令和 7 年 7 月 30 日付け消食基第 480 号）
- 6 食品健康影響評価について（令和 7 年 7 月 30 日付け 7 消安第 2529 号）
- 7 試験成績の概要及び考察 メタミトロン：アダマ・ジャパン株式会社、2023 年、一部公表
- 8 Aerobic Degradation and Metabolism of Metamitron in Soils (GLP 対応) : Bayer CropScience AG, Metabolism/Environmental Fate (ドイツ)、2002 年、未公表
- 9 Degradation of Metamitron in a soil under aerobic conditions (GLP 対応) : Bayer AG, Institute for Metabolism Research and Residue Analysis (ドイツ)、2002 年、未公表
- 10 Aerobic Degradation of Metamitron in soil Hoefchen (GLP 対応) : Bayer CropScience AG, Metabolism/Environmental Fate (ドイツ)、2002 年、未公表
- 11 Metabolism of Metamitron in soil : BAYER AG, Institute for Metabolism Research and Residue Analysis (ドイツ)、1983 年、未公表
- 12 Degradation of [14C]Metamitron-Desamino in a Soil Under Aerobic Conditions (GLP 対応) : BAYER AG, BAYER AG, Institute for Metabolism Research and Residue Analysis (ドイツ)、2000 年、未公表
- 13 Soil Photolysis of Metamitron : Fraunhofer Institute for Molecular Biology and Applied Ecology (ドイツ)、2003 年、未公表
- 14 Determination of the Adsorption/Desorption of Metamitron according to OECD-Guideline 106 (GLP 対応) : Fraunhofer-Institute for Molecular Biology and Applied Ecology (ドイツ)、2003 年、未公表
- 15 メタミトロンの土壌吸着試験 (GLP 対応) : 日本バイエルアグロケム株式会社、1999 年、未公表
- 16 Hydrolysis of Metamitron as a function of pH according to EEC method C.7 (GLP 対応) : Fraunhofer-Institute for Molecular Biology and Applied

- Ecology (ドイツ)、2002 年、未公表
- 17 Hydrolysis of Metamitron (RGoltix) in buffer solutions : Formation of a tetrazole compound during the alkaline hydrolysis of metamitron : Bayer AG, Institute for Metabolism Research (ドイツ)、1988 年、未公表
 - 18 Photodegradation of metamitron in water (EPA§161-2) : Bayer AG (ドイツ)、1988 年、未公表
 - 19 Photodegradation of Metamitron in Natural Water : Inveresk Research, Environmental Sciences Laboratories (イギリス)、1998 年、未公表
 - 20 Aquatic Photodegradation and Quantum Yield of Desamino-Metamitron : Fraunhofer Institute for Molecular Biology and Applied Ecology (ドイツ)、2003 年、未公表
 - 21 土壌残留分析結果報告書(畑地状態の圃場試験) : 株式会社化学分析コンサルタント、2013 年、未公表
 - 22 農薬の土壌残留試験結果成績報告書(畑地状態の圃場試験) : 日本バイエルアグロケム株式会社、1999 年、未公表
 - 23 Metabolism of [phenyl-UL-¹⁴C]Metamitron in Sugar Beets (GLP 対応) : Bayer AG, Bayer CropScience, Development, Metabolism/Environmental Fate (ドイツ)、2002 年、未公表
 - 24 Studies on the metabolism of metamitron in sugar beets : BAYER AG, Institute for Metabolism Research (ドイツ)、1989 年、未公表
 - 25 メタミトロンのてんさいへの作物残留試験 (GLP 対応) : 公益財団法人日本植物調節剤研究協会、2013 年、未公表
 - 26 農薬残留分析結果報告 (てんさい) : 財団法人残留農薬研究所、1999 年、未公表
 - 27 メタミトロンの(70%顆粒水和剤)の次作物残留試験 : 日本バイエルアグロケム株式会社結城中央研究所、2000 年、未公表
 - 28 Metabolism and disposition of [14C]Metamitron in the Lactating Goat (GLP 対応) : Triskelion B.V. (オランダ)、2018 年、未公表
 - 29 Debnath, S. C. et al. : Toxicokinetics, Recovery, and Metabolism of Metamitron in Goat, Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2003, 51 : 5977-5984
 - 30 [Phenyl-UL-¹⁴C] Metamitron: Biokinetic Behaviour and Metabolism in the Rat (GLP 対応) : BAYER AG, Institute for Metabolism Research and Residue Analysis (ドイツ)、2001 年、未公表
 - 31 [Phenyl-UL-¹⁴C] Metamitron: Depletion of Residues and Metabolites in Plasma, Kidney and Liver of the Rat (GLP 対応) : BAYER AG, Institute

- for Metabolism Research and Residue Analysis、2001 年、未公表
- 32 Metamitron: ADME - Study in Rats, Part 2: Multiple dose (GLP 対応) : LPT Laboratory of Pharmacology and Toxicology KG (ドイツ)、A & M Labor fur Analytik und Metabolismusforschung Service GmbH (ドイツ)、2004 年、未公表
 - 33 Metamitron: ADME-Study in Rats (GLP 対応) : LPT Laboratory of Pharmacology and Toxicology (ドイツ)、A & M GmbH (ドイツ)、1995 年、未公表
 - 34 Zhang Kang, Cheng Gui-hong, Li Long : Toxicokinetic Study on Single Dose of Metamitron to Rat, Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2013, 30(2) : 122-125
 - 35 [Phenyl-UL-¹⁴C] Metamitron: Distribution of the Radioactivity in Male and Female Rats determined by Quantitative Whole Body Autoradiography (GLP 対応) : BAYER AG, Institute for Metabolism Research and Residue Analysis (ドイツ)、2001 年、未公表
 - 36 DRW 1139 (c.n.: Metamitron) STUDY FOR ACUTE ORAL TOXICITY IN RATS (GLP 対応) : BAYER AG, Toxicology (ドイツ)、1996 年、未公表
 - 37 DRW 1139 (c.n.: Metamitron) STUDY FOR ACUTE ORAL TOXICITY IN MICE (GLP 対応) : BAYER AG, Toxicology (ドイツ)、1996 年、未公表
 - 38 Metamitron: Study on Effects on Physiological Functions : BAYER AG (ドイツ)、1999 年、未公表
 - 39 Effect of a single oral administration of DRW 1139 on the behavioural and physiological state of mice (Study T 0066927) : BAYER AG (ドイツ)、1999 年、未公表
 - 40 Effect of a single oral administration of DRW 1139 on the central nervous system of mice (Study T 1066928) : BAYER AG (ドイツ)、1999 年、未公表
 - 41 Effects of a single oral administration of DRW 1139 on the central nervous system of rats (Study T 5066968) : BAYER AG (ドイツ)、1999 年、未公表
 - 42 Effects of a single oral administration of DRW 1139 on the central nervous system of rats (Study T 2066929) : BAYER AG (ドイツ)、1999 年、未公表
 - 43 Effects on respiration and lung mechanics of DRW 1139 in rats within the

- framework of a safety pharmacology study : BAYER AG (ドイツ) 、1998 年、未公表
- 44 Metamitron (DRW1139) Influence on Haemodynamics, Cardiac Contractility and ECG in Anaesthetized Dogs after Intraduodenal Administration Study no. T9066926 : BAYER AG (ドイツ) 、1999 年、未公表
 - 45 Effects of a single oral administration of DRW 1139 on neuromuscular transmission in rats (Study T 2066974) : BAYER AG (ドイツ) 、1998 年、未公表
 - 46 Effects of a single oral administration of DRW 1139 on the intestinal motility in rats (Study T 4066930) : BAYER AG (ドイツ) 、1999 年、未公表
 - 47 Effect of DRW 1139 on the isolated guinea pig ileum (Study T 7066933) : BAYER AG (ドイツ) 、1999 年、未公表
 - 48 Effect of a single oral administration of DRW 1139 on diuresis in rats (Study T 6066969) : BAYER AG (ドイツ) 、1999 年、未公表
 - 49 Effect of a single oral administration of DRW 1139 on diuresis and blood pharmacological parameters of rats (Study T 5066931) : BAYER AG (ドイツ) 、1998 年、未公表
 - 50 メタミトロンの生体機能への影響に関する試験ーラットの体温に対する影響 : バイエルクロップサイエンス株式会社結城中央研究所環境安全研究部、2003 年、未公表
 - 51 DRW 1139, Study on Subchronic Toxicity in Wistar Rats (Administration in Food over 14 Weeks with a Subsequent Recovery Period of about 4 Weeks). (T1059278) (GLP 対応) : BAYER AG, Toxicology (ドイツ) 、1997 年、未公表
 - 52 DRW 1139, Study on Subchronic Toxicity in CD-1-Mice (Administration in the Food over 13 Weeks) (GLP 対応) : BAYER AG, Toxicology (ドイツ) 、1997 年、未公表
 - 53 Technical Grade Metamitron: A Subchronic Toxicity Feeding Study in the Beagle Dog. (GLP 対応) : BAYER Corporation, Agriculture Division, Toxicology (ドイツ) 、1998 年、未公表
 - 54 Technical Grade Metamitron: A Chronic Toxicity Feeding Study in the Beagle Dog. (GLP 対応) : BAYER Corporation, Agriculture Division, Toxicology (ドイツ) 、1998 年、未公表
 - 55 DRW 1139 Chronic toxicity study on dogs (Two-year feeding experiment) :

- BAYER AG, Toxicology (ドイツ)、1979 年、未公表
- 56 DRW 1139, Combined Study on Chronic Toxicity and Carcinogenicity in Wistar Rats. Dietary Administration over 2 Years. (GLP 対応) : BAYER AG, Toxicology (ドイツ)、1998 年、未公表
- 57 DRW 1139, Combined Study on Chronic Toxicity and Carcinogenicity in Wistar Rats. Dietary Administration over 2 Years. First Amendment to Toxicology Report. (GLP 対応) : BAYER AG, Toxicology (ドイツ)、1999 年、未公表
- 58 DRW 1139, Oncogenicity Study in CD-1-Mice. Dietary Administration over 18 Months. (GLP 対応) : BAYER AG, Toxicology (ドイツ)、1998 年、未公表
- 59 CARCINOGENICITY STUDY WITH MENTAMITRON TECHNICAL IN SWISS ALBINO MICE. : Rallis Research Centre (インド)、2000 年、未公表
- 60 BAY DRW 1139 CHRONIC FEEDING STUDY TO MICE : MOBAY CHEMICAL CORPORATION (アメリカ)、1979 年、未公表
- 61 90-DAY DIETARY NEUROTOXICITY STUDY OF METAMITRON IN RATS -according to Japanese Guideline 2-1-12 (GLP 対応) : LPT Laboratory of Pharmacology and Toxicology (ドイツ)、2006 年、未公表
- 62 DRW 1139 Two-Generation Study in Wistar Rats (GLP 対応) : BAYER AG, Toxicology (ドイツ)、1998 年、未公表
- 63 EMBRYOTOXICITY AND TERATOGENICITY STUDY ON DRW 1139 (c.n. Metamitron; Goltix-Wirkstoff) IN RATS (GLP 対応) : RCC Research & Consulting Company Ltd. (スイス)、1983 年、未公表
- 64 DRW 1139 (c.n. Metamitron) Developmental Toxicity Study in Rabbits after Oral Administration (GLP 対応) : BAYER AG, Toxicology (ドイツ)、1997 年、未公表
- 65 メタミトロンの細菌を用いた DNA 修復試験 (GLP 対応) : 日本バイエルアグロケム株式会社結城中央研究所環境安全研究部、1998 年、未公表
- 66 メタミトロンの細菌を用いた復帰変異試験 (GLP 対応) : 日本バイエルアグロケム株式会社結城中央研究所環境安全研究部、1998 年、未公表
- 67 DRW 1139, V79/HPRT-TEST IN VITRO FOR THE DETECTION OF INDUCED FORWARD MUTATIONS. (GLP 対応) : BAYER AG, Toxicology (ドイツ)、2001 年、未公表
- 68 DRW 1139 TECH., C.N. Metamitron, IN VITRO CYTOGENETIC STUDY WITH HUMAN LYMPHOCYTES FOR THE DETECTION OF

- INDUCED CLASTOGENIC EFFECTS. (GLP 対応) : BAYER AG, Toxicology (ドイツ)、1988 年、未公表
- 69 DRW 1139, MICRONUCLEUS-TEST ON THE MALE MOUSE. (GLP 対応) : BAYER AG, Toxicology (ドイツ)、1999 年、未公表
- 70 DRW 1139 STUDY FOR ACUTE DERMAL TOXICITY IN THE RAT. (GLP 対応) : BAYER AG, Toxicology (ドイツ)、1990 年、未公表
- 71 DRW 1139 (c.n.: Metamitron) STUDY ON ACUTE INHALATION TOXICITY IN RATS ACCORDING TO OECD No. 403. (GLP 対応) : BAYER AG, Toxicology (ドイツ)、1997 年、未公表
- 72 ACUTE EYE IRRITATION STUDY OF DRW 1139 BY INSTILLATION INTO THE CONJUNCTIVAL SAC ON RABBITS. (GLP 対応) : LPT Laboratory of Pharmacology and Toxicology (ドイツ)、1996 年、未公表
- 73 ACUTE SKIN IRRITATION TEST (PATCH TEST) OF DRW 1139 IN RABBITS. (GLP 対応) : LPT Laboratory of Pharmacology and Toxicology (ドイツ)、1996 年、未公表
- 74 EXAMINATION OF METAMITRON TECHNICAL IN THE SKIN SENSITISATION TEST IN GUINEA-PIGS ACCORDING TO MAGUNUSSON AND KLIGMAN (Maximisation Test) (GLP 対応) : LPT Laboratory of Pharmacology and Toxicology (ドイツ)、1998 年、未公表
- 75 DRW 1139, A MECHANISTIC INVESTIGATION OF BILE COMPOSITION, LIVER-RELATED CLINICAL CHEMISTRY AND LIVER AND GALL BLADDER HISTOPATHOLOGY IN MALE BEAGLE DOGS FED DRW 1139 FOR 4 WEEKS (GLP 対応) : BAYER AG, Toxicology (ドイツ)、2001 年、未公表
- 76 公表文献に関する報告書 有効成分名：メタミトロン：アダマ・ジャパン株式会社、2024 年、公表
- 77 KTS 9341-5 のラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : 日本バイエルアグロケム株式会社結城中央研究所環境安全研究部、1999 年、未公表
- 78 KTS 9341-5 の細菌を用いた復帰変異試験 (GLP 対応) : 日本バイエルアグロケム株式会社結城中央研究所環境安全研究部、1999 年、未公表
- 79 食品健康影響評価に係る提出資料について：アダマ・ジャパン株式会社、2026 年、未公表
- 80 Plant Metabolism of Metamitron in Apples according to OECD Guideline 501 “Metabolism in Crops” (GLP 対応) : Fraunhofer Institute for Molecular Biology and Applied Ecology (ドイツ)、2012 年、未公表
- 81 Plant Metabolism of [triazin-5,6-¹⁴C]-Metamitron in Apples (GLP 対応) :

- Fraunhofer Institute for Molecular Biology and Applied Ecology (ドイツ)、
2021 年、未公表
- 82 Structural Determination of the Metamitron Metabolite MTM-237-3C3O
and the Metabolism of Metamitron in Apples : ADAMA Agan Ltd.、2021
年、未公表
- 83 METAMITRON TECH: ACUTE ORAL TOXICITY (LIMIT TEST) IN
THE RAT (GLP 対応) : Safepharm Laboratories Limited (イギリス)、
1993 年、未公表
- 84 ACUTE ORAL TOXICITY STUDY WITH METAMITRON TECHNICAL
IN WISTAR RATS : RALLIS INDIA LIMITED (インド)、1991 年、未公
表
- 85 ACUTE ORAL TOXICITY STUDY WITH METAMITRON TECHNICAL
IN SWISS ALBINO MICE : RALLIS INDIA LIMITED (インド)、1991
年、未公表
- 86 90 DAY ORAL TOXICITY STUDY IN WISTAR RATS : RALLIS INDIA
LIMITED (インド)、1991 年、未公表
- 87 AMENDMENT TO FINAL REPORT - 90 DAY ORAL TOXICITY STUDY
IN WISTAR RATS : RALLIS INDIA LIMITED (インド)、1994 年、未公
表
- 88 28 DAY DIETARY STUDY IN WISTAR RATS TEST COMPOUND:
METAMITRON TECHNICAL : RALLIS INDIA LIMITED (インド)、1991
年、未公表
- 89 AMENDMENT TO FINAL REPORT - 28 DAY DIETARY STUDY IN
WISTAR RATS : RALLIS INDIA LIMITED (インド)、1994 年、未公表
- 90 Metamitron Statistical evaluation: 28 day oral toxicity study in Wistar
rats, (Suresh, T.P., 1991) : EBRC Consulting GmbH (ドイツ)、2020 年、
未公表
- 91 SUBCHRONIC (90 DAY) ORAL TOXICITY STUDY WITH
METAMITRON TECHNICAL IN BEAGLE DOGS : RALLIS INDIA
LIMITED (インド)、1996 年、未公表
- 92 COMBINED CHRONIC TOXICITY AND CARCINOGENICITY STUDY
IN WISTAR RATS TEST COMPOUND: METAMITRON TECHNICAL :
RALLIS INDIA LIMITED (インド)、1995 年、未公表
- 93 TWO GENERATION REPRODUCTION STUDY IN WISTAR RATS
TEST COMPOUND: METAMITRON TECHNICAL : RALLIS INDIA
LIMITED (インド)、1993 年、未公表

- 94 ADDENDUM TO FINAL REPORT - TWO GENERATION REPRODUCTION STUDY IN WISTER RATS : RALLIS INDIA LIMITED (インド) 、1995 年、未公表
- 95 TERATOGENICITY STUDY IN WISTAR RATS TEST COMPOUND: METAMITRON TECHNICAL : RALLIS INDIA LIMITED (インド) 、1992 年、未公表
- 96 AMENDMENT TO FINAL REPORT - TERATOGENICITY STUDY IN WISTAR RATS : RALLIS INDIA LIMITED (インド) 、1994 年、未公表
- 97 TERATOGENICITY STUDY IN RABBITS TEST COMPOUND: METAMITRON TECHNICAL : RALLIS INDIA LIMITED (インド) 、1993 年、未公表
- 98 AMENDMENT TO FINAL REPORT - TERATOGENICITY STUDY IN RABBITS : RALLIS INDIA LIMITED (インド) 、1994 年、未公表
- 99 Reverse Mutation Assay using Bacteria (*Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli*) with Metamitron Technical (GLP 対応) : Eurofins BioPharma Product Testing Munich GmbH (ドイツ) 、2016 年、未公表
- 100 AGH 210 TESTING FOR MUTAGENIC ACTIVITY WITH *Salmonella typhimurium* TA 1535, TA 1537, TA 1538, TA 98 AND TA 100 (GLP 対応) : Inveresk Research International (イギリス) 、1994 年、未公表
- 101 Mutagenicity - *Salmonella Typhimurium* Reverse Mutation Assay (Ames Test) : RALLIS INDIA LIMITED (インド) 、1993 年、未公表
- 102 *In vitro* Mammalian Cell Gene Mutation Test (*HPRT*-Locus) in Chinese Hamster V79 Cells with Metamitron Technical (GLP 対応) : Eurofins BioPharma Product Testing Munich GmbH (ドイツ) 、2016 年、未公表
- 103 *In vitro* Mammalian Chromosome Aberration Test in Chinese Hamster V79 cells with Metamitron Technical (GLP 対応) : Eurofins BioPharma Product Testing Munich GmbH (ドイツ) 、2016 年、未公表
- 104 Metamitron (Batch No. AGN 026) Metaphase Chromosome Analysis of CHO Cells Cultured *In Vitro* (GLP 対応) : Huntingdon Research Centre Ltd. (イギリス) 、1995 年、未公表
- 105 Micronucleus Test in Bone Marrow Cells of the Rat with Metamitron (GLP 対応) : Charles River Laboratories Den Bosch BV (オランダ) 、2017 年、未公表
- 106 METAMITRON (batch AGN 026) MOUSE MICRONUCLEUS TEST (GLP 対応) : Huntingdon Research Centre Ltd. (イギリス) 、1995 年、未公表

- 107 Mutagenicity-Micronucleus Test in Swiss Albino Mice : RALLIS INDIA LIMITED (インド) 、1993 年、未公表
- 108 DOMINANT LETHAL TEST IN WISTAR RATS TEST COMPOUND: METAMITRON TECHNICAL : RALLIS INDIA LIMITED (インド) 、1992 年、未公表
- 109 Acute Dermal Toxicity Study with Metamitron Technical in Wistar Rats : RALLIS INDIA LIMITED (インド) 、1991 年、未公表
- 110 METAMITRON TECH: ACUTE DERMAL TOXICITY (LIMIT TEST) IN THE RAT (GLP 対応) : Safepharm Laboratories Limited (イギリス) 、1993 年、未公表
- 111 METAMITRON TECH: ACUTE INHALATION TOXICITY STUDY FOUR-HOUR EXPOSURE (NOSE ONLY) IN THE RAT (GLP 対応) : Safepharm Laboratories Limited (イギリス) 、1993 年、未公表
- 112 Primary Eye Irritation Study with Metamitron Technical in New Zealand White Rabbits : RALLIS INDIA LIMITED (インド) 、1991 年、未公表
- 113 Metamitron Tech: Acute Eye Irritation Test in the Rabbit (GLP 対応) : Safepharm Laboratories Limited (イギリス) 、1993 年、未公表
- 114 Primary Skin Irritation Study with Metamitron Technical in New Zealand White Rabbits : 1991 年、未公表
- 115 Metamitron Tech: Acute Dermal Irritation Test in the Rabbit (GLP 対応) : Safepharm Laboratories Limited (イギリス) 、1993 年、未公表
- 116 Metamitron: 28 - Day Repeat - Dose Dermal Toxicity Study with Toxicokinetics Followed by a 14 - Day Recovery Period in Sprague Dawley Rats (GLP 対応) : Syngene International Ltd. (インド) 、2018 年、未公表
- 117 A Hershberger Assay of Metamitron Administered Orally in Peripubertal Orchidopididymectomized Rats (GLP 対応) : Charles River Laboratories Ashland, LLC (アメリカ) 、2021 年、未公表
- 118 Evaluation of the Estrogen Receptor Agonist and Antagonist Activity of Metamitron Technical using the Stably Transfected Human Estrogen Receptor- α Transactivation Assay (hER α -HeLa-9903 Cell Line) (GLP 対応) : Charles River Laboratories Den Bosch BV (オランダ) 、2019 年、未公表
- 119 Screening Metamitron Technical for Modulation of Steroidogenesis using the Human H295R Adreno-carcinoma Cell Line (GLP 対応) : Charles River Laboratories Den Bosch BV (オランダ) 、2020 年、未公表

- 120 Evaluation of the Androgen Receptor Agonist and Antagonist Activity of Metamitron Technical using the Stably Transfected Human Androgen Receptor Transcriptional Activation Assay (AR-EcoScreen™) (GLP 対応) : Charles River Laboratories Den Bosch BV (オランダ)、2019 年、未公表
- 121 Metamitron Technical: *In Vitro* Aromatase Inhibition using Human Recombinant Microsomes (GLP 対応) : Charles River Laboratories Den Bosch BV (オランダ)、2019 年、未公表
- 122 DRW 3823 SALMONELLA/MICROSOME TEST TO EVALUATE FOR POINTMUTAGENIC EFFECTS (GLP 対応) : BAYER AG (ドイツ)、1987 年、未公表
- 123 EFSA : EFSA scientific report ‘Conclusion on the review of Metamitron (2008) 185, 1-95
- 124 EPA① : Memorandum Supporting Final Decision to Approve Registration for the New Active Ingredient, Metamitron US Environmental Protection Agency、2025
- 125 EPA② : Federal Register/Vol.90, No. 46, p. 11670~11674(2025)
- 126 HC : Pest management regulatory agency health Canada: proposed registration decision: Metamitron, BREVIS 150 SC, and BREVIS 15SG 8 August 2025
- 127 APVMA① : PUBLIC RELEASE SUMMARY on the Evaluation of the New Active Metamitron in the Product Brevis Fruit Thinner, APVMA Product Number 84928, Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority JUNE 2018
- 128 APVMA② : Acceptable daily intakes (ADI) for agricultural and veterinary chemicals used in food producing crops or animals、2025
- 129 APVMA③ : Acute reference doses (ARfD) for agricultural and veterinary chemicals used in food producing crops or animals、2025