

### (3) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いたカプセル経口 (原体: 0、3、120 及び 480 mg/kg 体重/日) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 14 に示されている。

雌において、480 mg/kg 体重/日投与群で Hb 及び RBC の減少、120 mg/kg 体重/日で Ht 減少が認められたが、これらの数値は投与開始前 (-1 週) の値と比較して増加しており、対照群での値が高かったことが原因と考えられた。

本試験において、120 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 3 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2)

表 14 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

| 投与群              | 雄  | 雌   |
|------------------|--|---|
| 480 mg/kg 体重/日   | <ul style="list-style-type: none"><li>・嘔吐</li><li>・体重増加抑制</li><li>・Alb 及び A/G 比減少</li><li>・カルシウム減少</li><li>・GGT 増加</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>・下痢、嘔吐</li><li>・A/G 比減少</li><li>・カルシウム減少</li></ul>  |
| 120 mg/kg 体重/日以上 | <ul style="list-style-type: none"><li>・下痢</li><li>・ALP 増加</li><li>・TG 増加</li><li>・肝絶対及び比重量増加</li><li>・小葉中心性肝細胞肥大</li></ul>   | <ul style="list-style-type: none"><li>・体重増加抑制</li><li>・ALP 増加</li><li>・Alb 及び TP 減少</li><li>・肝絶対及び比重量増加</li><li>・小葉中心性肝細胞肥大</li></ul> |
| 3 mg/kg 体重/日     | 毒性所見なし   | 毒性所見なし  |

### 1.1 慢性毒性試験及び発がん性試験

#### (1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いたカプセル経口 (原体: 0、2、30 及び 300 mg/kg 体重/日) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 15 に示されている。

本試験において、30 ppm 以上投与群の雌雄で ALP 増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2)

表 15 1年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

| 投与群             | 雄   | 雌  |
|-----------------|---|--|
| 300 mg/kg 体重/日  | <ul style="list-style-type: none"> <li>・下痢</li> <li>・ALT、OCT、GGT 及び AST 増加</li> <li>・Alb 及び TP 減少</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・肝腫大</li> <li>・胆管過形成</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・下痢</li> <li>・体重増加抑制、摂餌量減少</li> <li>・ALT、OCT 及び GGT 増加</li> <li>・Alb 及び TP 減少</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・肝腫大</li> <li>・小葉中心性～中間帯性肝細胞/すり硝子様細胞質</li> <li>・肝の散在性風船様空胞細胞</li> <li>・胆管過形成</li> </ul> |
| 30 mg/kg 体重/日以上 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ALP 増加</li> <li>・小葉中心性～中間帯性肝細胞/すり硝子様細胞質</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ALP 増加</li> </ul>  |
| 2 mg/kg 体重/日    | 毒性所見なし  | 毒性所見なし   |

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄：主群各 50 匹、中間と殺群各 33 匹；27、53 及び 79 週時に 10、11 及び 12 匹をと殺）を用いた混餌（原体：0、35、350 及び 3,500 ppm）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 16、発生頻度が増加した腫瘍性病変は表 17 に示されている。

AST、ALT 及び ALP 活性の低下が認められたが、*in vitro*における血漿中 AST、ALT 及び ALP 活性に及ぼす影響試験[14. (4)]の結果、毒性学的意義は低いものと考えられた。

3,500 ppm 投与群の雄において肝細胞腺腫及び顆粒性大リンパ球（LGL）白血病の増加（34%）が認められた。

本試験において、350 ppm 以上投与群の雌で肝変異細胞巢の増加、雌で糸球体硬化等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 35 ppm（雄：1.6 mg/kg 体重/日、雌：1.9 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2）

（肝細胞腺腫の発生機序に関しては[14. (1)及び(2)]を参照）

表 16 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見  
(非腫瘍性病変)

| 投与群        | 雄  | 雌   |
|------------|--|---|
| 3,500 ppm  | <ul style="list-style-type: none"> <li>・低体重</li> <li>・RBC、Hb 及び Ht 減少</li> <li>・PLT 及び Fib 増加</li> <li>・GGT 増加</li> <li>・T.Chol 及び PL 増加</li> <li>・尿蛋白の強陽性例増加</li> <li>・肝、腎、肺及び脾の絶対及び比重量増加</li> <li>・肝の暗調化及び白色斑点</li> <li>・腎の表面顆粒状</li> <li>・脾肥大</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大、肝の海綿状変性</li> <li>・尿細管上皮限局性過形成、尿細管拡張、糸球体硬化</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・Hb、MCV、MCH 及び MCHC 減少</li> <li>・PLT 及び Fib 増加</li> <li>・GGT 増加</li> <li>・T.Chol 及び PL 増加</li> <li>・尿蛋白の強陽性例増加</li> <li>・肝及び腎の絶対及び比重量増加</li> <li>・肝の暗調化</li> <li>・腎の暗調化及び表面顆粒状</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・腎の硝子円柱</li> </ul> |
| 350 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・肝の変異細胞巣増加</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>・糸球体硬化、尿細管上皮内硝子滴、間質性細胞浸潤及び尿細管好塩基性化</li> </ul>  |
| 35 ppm     | 毒性所見なし   | 毒性所見なし  |

表 17 ラットの腫瘍性病変発生頻度

| 投与群 (ppm) |             | 雄  |    |     |       | 雌  |    |     |       |
|-----------|-------------|----|----|-----|-------|----|----|-----|-------|
|           |             | 0  | 35 | 350 | 3,500 | 0  | 35 | 350 | 3,500 |
| 検査動物数 (匹) |             | 50 | 50 | 50  | 50    | 50 | 50 | 50  | 50    |
| 肝         | 肝細胞腺腫 (B)   | 3  | 3  | 5   | 17**  | 2  | 0  | 3   | 7     |
|           | 肝細胞がん (M)   | 0  | 1  | 1   | 1     | 0  | 0  | 0   | 0     |
|           | 組織球性肉腫 (M)  | 0  | 0  | 0   | 0     | 0  | 1  | 0   | 0     |
| リンパ・造血組織  | LGL 白血病 (M) | 6  | 6  | 6   | 17*   | 10 | 7  | 11  | 7     |
|           | 悪性リンパ腫 (M)  | 1  | 1  | 1   | 3     | 3  | 1  | 1   | 4     |
|           | 組織球性肉腫 (M)  | 0  | 0  | 0   | 0     | 0  | 1  | 0   | 0     |
|           | 骨髄性白血病 (M)  | 1  | 0  | 0   | 0     | 0  | 0  | 0   | 0     |

\* : p<0.05、\*\* : p<0.01 (Fisher 直接確率計算法)

B : 良性腫瘍、M : 悪性腫瘍

### (3) 18 カ月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 52 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、30、300 及び 3,000 ppm) 投与による 18 カ月間発がん性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 18 に示されている。

検体投与による腫瘍性病変の発生増加は認められなかった。

本試験において、300 ppm 以上投与群の雌雄で門脈周囲性肝細胞肥大等が

認められたので、無毒性量は雌雄とも 30 ppm (雄：2.8 mg/kg 体重/日、雌：2.7 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 2)

表 18 78 週間発がん性試験 (マウス) で認められた毒性所見

| 投与群        | 雄                 | 雌           |
|------------|-------------------|-------------|
| 3,000 ppm  | ・肝絶対重量増加          | ・肝絶対及び比重量増加 |
| 300 ppm 以上 | ・門脈周囲性肝細胞肥大、単細胞壊死 | ・門脈周囲性肝細胞肥大 |
| 30 ppm     | 毒性所見なし            | 毒性所見なし      |

## 1 2. 生殖発生毒性試験

### (1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 30 匹、ただし F<sub>1</sub> : 一群雌雄各 25 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、30、300 及び 3,000 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。なお、P 雌の F<sub>1</sub> 児動物の離乳時剖検で、3,000 ppm 投与群に性周期の乱れが示唆されたため、2 産児目に対する影響を確認する目的で、F<sub>2a</sub> を分娩した F<sub>1</sub> 母動物から一群あたり 12 匹を用い、追加して F<sub>2b</sub> を作出した。

各投与群で認められた毒性所見は表 19 に示されている。

性周期に関しては、P 世代、F<sub>1</sub> 世代の親動物において、交配前 2 週間ではいずれの用量も対照群と差は認められなかったが、F<sub>2a</sub> 離乳時期での F<sub>1</sub> 親動物の性周期再開が 3,000 ppm で遅延した。しかし、交尾、受胎、出産、児の生後発達等の繁殖能の指標には差は認められなかった。

その他の毒性指標に関しては、親動物においては、300 ppm 以上投与群の雄で腎の硝子円柱等、3,000 ppm 投与群の雌で小葉中心性肝細胞肥大等、児動物においては、3,000 ppm 投与群で小葉中心性肝細胞肥大等が認められた。

本試験における無毒性量は、親動物の雄で 30 ppm (P 雄 : 2.2 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄 : 2.5 mg/kg 体重/日)、雌で 300 ppm (P 雌 : 24.7 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌 : 27.7 mg/kg 体重/日)、児動物は雌雄とも 300 ppm (P 雄 : 22.6 mg/kg 体重/日、P 雌 : 24.7 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄 : 25.2 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌 : 27.7 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 2)

表 19 2世代繁殖試験(ラット)で認められた毒性所見

|     | 投与群        | 親：P、児：F <sub>1</sub>   |  | 親：F <sub>1</sub> 、児：F <sub>2a</sub> 、F <sub>2b</sub>   |   |
|-----|------------|--|--|--|---|
|     |            | 雄  | 雌  | 雄  | 雌   |
| 親動物 | 3,000 ppm  | <ul style="list-style-type: none"> <li>肝及び腎比重量増加</li> <li>小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>腎の赤血球円柱</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制</li> <li>摂餌量減少</li> <li>肝及び腎の絶対及び比重量増加</li> <li>脾絶対及び比重量減少</li> <li>小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>肝の褐色色素沈着</li> <li>卵巣萎縮</li> <li>黄体数及び二次卵胞数減少</li> <li>子宮径小型化</li> <li>膣の円柱上皮細胞多層化</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>肝及び腎比重量増加</li> <li>小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>              | <ul style="list-style-type: none"> <li>摂餌量減少</li> <li>肝及び腎の絶対及び比重量増加</li> <li>脾絶対及び比重量減少</li> <li>小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>肝の褐色色素沈着</li> <li>性周期の乱れ、発情回帰の遅れ (F<sub>2a</sub> 離乳時期)</li> </ul> |
|     | 300 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> <li>腎の硝子円柱</li> <li>尿管好塩基性滴状物</li> </ul>                      | 300 ppm 以下毒性所見なし   | 300 ppm 以下毒性所見なし   | 300 ppm 以下毒性所見なし  |
|     | 30 ppm     | 毒性所見なし   |  |  |   |
| 児動物 | 3,000 ppm  | <ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制</li> <li>小葉中心性肝細胞肥大 (雌のみ)</li> </ul>               |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制</li> <li>肝比重量増加</li> <li>小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul> |   |
|     | 300 ppm 以下 | 毒性所見なし   |  | 毒性所見なし   |   |

(2) 発生毒性試験 (ラット)

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

母動物では、225 mg/kg 体重/日投与群で死亡、流涎、体重増加抑制及び摂餌量低下、75 mg/kg 体重/日以上投与群で流涎、肝補正重量<sup>3</sup>及び比重量増加が認められた。

胎児では、一般毒性、奇形、内臓及び骨格異常並びに骨格変異の発生率に検体投与の影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、母動物で 25 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 225 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2)

<sup>3</sup> 最終体重の共分散値から補正した値。

### (3) 発生毒性試験 (ウサギ)

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

母動物では、750 mg/kg 体重/日投与群で体重及び摂餌量減少、150 mg/kg 体重/日投与群でわずかな体重減少が認められた。

胎児では、750 mg/kg 体重/日投与群で過剰肋骨を有する胎児の発生率が増加した。

骨格異常を有する胎児の発生率が対照群 (8.6%) に比べ、全投与群で高かった (15.8~17.3%) が、用量との関連性はなく、背景データ (6.8~20.9%) の範囲内であり、統計学的にも有意差はなかったことから、検体投与による影響ではないと考えられた。750 mg/kg 体重/日投与群で過剰肋骨を有する胎児の発生率が増加したが、外表異常、骨格異常及び内臓異常の発現増加はないことから、過剰肋骨は催奇形作用を示唆する所見ではないと考えられた。

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

### 1.3. 遺伝毒性試験

メトミノストロビン (原体) の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺 (CHL) 由来細胞を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験が実施された。

試験結果は表 20 に示されている。結果はすべて陰性であり、メトミノストロビンに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 2)

表 20 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 | <i>Bacillus subtilis</i> (H-17、M-45 株)   | 200~10,000 µg/ディスク (+/-S9)   | 陰性 |
|          | 復帰突然変異試験 | <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)<br><i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> ) | 313~5,000 µg/7° V-ト (+/-S9)  | 陰性 |
|          | 染色体異常試験  | チャイニーズハムスター肺 (CHL) 由来線維芽細胞   | 直接法<br>24 時間処理:<br>10~160 µg/mL (-S9)<br>48 時間処理:<br>1.5~24 µg/mL (-S9)<br>代謝活性化法<br>6 時間処理:<br>15~240 µg/mL (+/-S9) | 陰性 |
| in vivo  | 小核試験     | ICR マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)   | 125、250、500、1,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)  | 陰性 |

注) +/-S9: 代謝活性化系存在下及び非存在下

代謝物 B 並びに原体混在物 I、II 及び III の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施され、試験結果は表 21 に示されており、すべて陰性であった。

表 21 遺伝毒性試験概要 (代謝物及び原体混在物)

| 試験        |          | 対象   | 処理濃度・投与量  | 結果 |
|-----------|----------|--|---|----|
| 代謝物 B     | 復帰突然変異試験 | <i>S. typhimurium</i><br>(TA98、TA100、TA1535、<br>TA1537 株)<br><i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> ) | 78~2,500 µg/7° レット (+/-S9)<br>100~5,000 µg/7° レット (+/-S9) | 陰性 |
| 原体混在物 I   | 復帰突然変異試験 | <i>S. typhimurium</i><br>(TA98、TA100、TA1535、<br>TA1537 株)<br><i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> ) | 39~1,250 µg/7° レット (+/-S9)<br>100~5,000 µg/7° レット (+/-S9) | 陰性 |
| 原体混在物 II  | 復帰突然変異試験 | <i>S. typhimurium</i><br>(TA98、TA100、TA1535、<br>TA1537 株)<br><i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> ) | 156~5,000 µg/7° レット (+/-S9)                               | 陰性 |
| 原体混在物 III | 復帰突然変異試験 | <i>S. typhimurium</i><br>(TA98、TA100、TA1535、<br>TA1537 株)<br><i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> ) | 156~5,000 µg/7° レット (+/-S9)                               | 陰性 |

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

#### 1.4. その他の試験

##### (1) ラットを用いた肝発がんプロモーション作用に関する試験

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 [11. (2)] の 3,500 ppm 投与群の雄において肝細胞腺腫の増加が認められたことから、Fischer ラット (一群雄 20 匹) を用いて肝発がん中期検索試験が実施された。試験設計は表 22 に示されている。

表 22 ラットを用いた肝発がん中期検索試験の試験設計

| 群                          | ①         | ②   | ③  | ④   | ⑤(対照) | ⑥               | ⑦               | ⑧(対照)           |
|----------------------------|-----------|-----|----|-----|-------|-----------------|-----------------|-----------------|
| DEN 処置 <sup>1)</sup>       | 有         | 有   | 有  | 有   | 有     | 無 <sup>2)</sup> | 無 <sup>2)</sup> | 無 <sup>2)</sup> |
| 被験物質                       | メトミノストロピン |     |    | PB  | —     | メトミノストロピン       | PB              | —               |
| 投与量 <sup>3)</sup><br>(ppm) | 5,000     | 500 | 50 | 500 | 0     | 5,000           | 500             | 0               |

1) 200 mg/kg/5 mL で単回腹腔内投与

2) 生理食塩水を 5 mL/kg で単回腹腔内投与

3) DEN 処置後から 2 週間は基礎試料、3~8 週間に検体を混餌投与

メトミノストロピン投与群で認められた毒性所見は表 23 に示されている。本試験において、メトミノストロピンは、ラットに対して肝発がんプロモーション作用を示すことが明らかとなった。しかし、陽性対照である PB の 500 ppm 投与群で認められた GST-P 陽性細胞巢の発生程度と、メトミノストロピン 5,000 ppm 投与群で認められた発生程度はほぼ同等であり、その用

量差から PB と比較して、メトミノストロピンの肝発がんプロモーション作用の程度は弱いものであると考えられる。(参照 2)

表 23 メトミノストロピン投与群で認められた毒性所見

| 群                 | ①   | ②   | ③      | ④   |
|-------------------|---|---|--------|---|
| DEN 処置            | 有   | 有   | 有      | 無   |
| メトミノストロピン投与量(ppm) | 5,000   | 500   | 50     | 5,000   |
| 認められた毒性所見         | <ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・GST-P 陽性細胞巢の個数及び面積高値</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・GST-P 陽性細胞巢の個数及び面積高値</li> </ul> | 毒性所見なし | <ul style="list-style-type: none"> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> </ul> |

### (2) ラット肝薬物代謝酵素誘導作用に関する試験

Fischer ラット (一群雄 5 匹) に 14 日間混餌 (原体 : 0、10、35、350 及び 3,500 ppm) 投与し、肝薬物代謝酵素誘導作用について検討された。

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。

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

(参照 2)

表 24 肝薬物代謝酵素誘導試験 (ラット) で認められた毒性所見

| 投与群        | 雄  |
|------------|--|
| 3,500 ppm  | <ul style="list-style-type: none"> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・P450 3A1/2 含有量増加</li> <li>・テストステロン 6<math>\beta</math>-ヒドロキシラーゼ増加</li> <li>・肝細胞の滑面小胞体の増生</li> </ul> |
| 350 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・P-450 2B1/2 含有量増加</li> <li>・MCO<sub>D</sub>、EROD 及び PCOD 増加</li> </ul>   |
| 35 ppm 以下  | 毒性所見なし   |

### (3) ラットを用いた LGL 白血病プロモーション作用に関する試験<参考データ>

Fischer ラット (ENU 処置群 : 一群雄 25 匹、ENU 無処置群 : 一群雄 10 匹) を用いて LGL 白血病プロモーション作用が検討された。試験設計は表 25 に示されている。なお、ENU をイニシエーターとして F344 ラットに投与するとリンパ芽球白血病、LGL 白血病、悪性リンパ腫等の造血系腫瘍を誘発することが知られている<sup>4</sup>。

<sup>4</sup> Maekawa et al, (1984) Carcinogenicity of low doses of N-ethyl-N-nitrosourea in F344 rats; A dose-response study. Gann, 75, 177-125



表 25 ラットを用いた LGL 白血病プロモーション作用検討試験の試験設計

| 群                                    | ① | ②  | ③   | ④     | ⑤               | ⑥     |
|--------------------------------------|---|----|-----|-------|-----------------|-------|
| ENU 処置 <sup>1)</sup>                 | 有 | 有  | 有   | 有     | 無 <sup>2)</sup> | 無     |
| メトミノストロピン<br>投与量 <sup>2)</sup> (ppm) | 0 | 35 | 350 | 3,500 | 0               | 3,500 |

1) 400 ppm で飲水投与 (試験開始から 2 週間)

2) ENU 処置後から 1 週間は基礎試料、6~27 週間に検体を混餌投与

メトミノストロピン投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

ENU 処置群では、第 13 週より各群で死亡が相次いで認められた。死亡原因の大半は ENU 投与に起因した小腸腫瘍によるものと考えられた。

造血器系の病変である悪性リンパ腫・白血病の発生数は、ENU 処置の①、②、③及び④群でそれぞれ 3、4、3 及び 7 例であり、各群間に有意差はなく、メトミノストロピン投与の影響は認められなかった。また、LGL 白血病の発生は、いずれの群でも全く観察されなかった。

ENU によるイニシエーションを行っても、LGL 白血病の発生が認められなかったことから、本試験は参考とした。(参照 2)

表 26 メトミノストロピン投与群で認められた毒性所見

| 群                     | ②      | ③      | ④   | ⑥  |
|-----------------------|--------|--------|---|--|
| ENU 処置                | 有      | 有      | 有   | 無  |
| メトミノストロピン<br>投与量(ppm) | 35     | 350    | 3,500   | 3,500  |
| 認められた<br>毒性所見         | 毒性所見なし | 毒性所見なし | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 桿状核好中球増加</li> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> <li>・ 胸腺リンパ節腫大、口腔内の結節、脾腫大及び精囊小型化の増加</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> </ul> |

#### (4) 血漿中 AST、ALT 及び ALP 活性に及ぼす影響 (*in vitro*)

ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験[10. (1)]の 2,500 ppm 以上投与群及び 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験[11. (2)]の 3,500 ppm 投与群で AST、ALT 及び ALP の有意な低値が認められたが、イヌでは影響が認められなかった。このことから、メトミノストロピン並びに代謝物 C、D、G、J 及び N をラット又はイヌの血漿に添加し、血漿 AST、ALT、ALP 及び LDH の活性並びに TP 及び Alb に及ぼす直接的な影響が検討された。

本試験において、メトミノストロピン並びに代謝物 C、D、G、J 及び N が、血漿中酵素に対して直接的な活性阻害作用を示す可能性は極めて低いと考えられた。(参照 2)

### (5) 性ホルモン受容体結合試験 (*in vitro*)

ラットを用いた2世代繁殖試験[12. (1)]において雌性生殖器及び性周期への影響が認められたことから、SD ラットの摘出子宮又は前立腺を用いて、ER 又は AR に対する結合親和性が検討された。

本試験において、メトミノストロピンは ER 又は AR に対し、結合親和性を示さなかった。(参照 2)

### (6) 甲状腺ホルモン及び UGT 活性に及ぼす影響

ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験[10. (1)]において甲状腺ろ胞肥大が認められたことから、その作用機序を確認するため、Fischer ラット（一群雌雄各 10 匹）に 4 週間混餌（原体：0、10、35、350、3,500 及び 10,000 ppm）投与し、甲状腺ホルモン濃度及び UGT 活性に及ぼす影響が検討された。

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

本試験において、3,500 ppm 以上投与群で認められた甲状腺絶対及び比重量増加、肝絶対及び比重量増加、甲状腺ホルモン、UGT 活性増加等は、陽性対照である PB 投与群とほぼ同様の傾向であることから、UGT の誘導により血清甲状腺ホルモン濃度の減少及び代償性の TSH 分泌亢進をもたらし、結果として甲状腺のろ胞上皮細胞の肥大や重量の増加が発現したものと考えられた。(参照 2)

表 27 甲状腺ホルモン及び UGT 活性に及ぼす影響の検討試験（ラット）で認められた毒性所見

| 投与群          | 雄   | 雌   |
|--------------|---|---|
| 10,000 ppm   | ・ 甲状腺絶対及び比重量増加<br>・ 甲状腺ろ胞上皮細胞軽度肥大                 | ・ T <sub>3</sub> 低値、TSH 高値  |
| 3,500 ppm 以上 | ・ T <sub>4</sub> 低値<br>・ T <sub>4</sub> -UGT 活性増加 | ・ 体重増加抑制<br>・ 肝絶対及び比重量増加<br>・ T <sub>4</sub> 低値<br>・ T <sub>4</sub> -UGT 活性増加 |
| 350 ppm 以上   | ・ 肝絶対及び比重量増加                                      | 350 ppm 以下毒性所見なし  |
| 35 ppm       | 毒性所見なし  |   |

### (7) 免疫毒性試験

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験[11. (2)]において脾臓への影響が認められたことから、Fischer ラット（特異抗体産生能試験：一群雌雄各 6 匹、リンパ球サブセット試験：一群雌雄各 5 匹）に 4 週間混餌（原体：0、10、35、350、3,500 及び 10,000 ppm）投与し、特異抗体産生能及び脾臓リンパ球サブセットに及ぼす影響を検討された。

本試験において、メトミノストロピンは、脾臓白血球数及び脾臓リンパ球中の CD3<sup>+</sup>、CD45RA<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>及び CD8<sup>+</sup>T 細胞比率及び数に影響を及ぼさなかった。また、投与に関連した特異抗体産生の亢進は認められなかった。したがって、メトミノストロピンの免疫毒性は陰性であると考えられた。(参照 2)

#### (8) 解毒試験 (ウサギ)

日本白色種ウサギ (合計 31 匹) にメトミノストロピンを単回強制経口 (原体 : 100、300、1,000、1,500、2,000 及び 3,000 mg/kg 体重、解毒試験は 3,000 mg/kg 体重のみ) 投与し、脳波、心電図、心拍数、呼吸数及び体温への影響が検討された。

メトミノストロピン単回投与時の最大無影響量は 100 mg/kg 体重であった。300 mg/kg 体重投与群では、脳波の徐波化及び呼吸数の一過性の増加が、1,000 mg/kg 体重投与群では、脳波の徐波化が顕著となり、食欲の消失及び呼吸数の減少が、1,500~2,000 mg/kg 体重投与群では、脳波の徐波化、心室性の期外収縮及び頻脈、呼吸数の減少及び不規則化、体温低下並びに死亡例がそれぞれ認められた。3,000 mg/kg 体重投与群では、脳波、呼吸等の影響が顕著となり、呼吸抑制が著しくなると昏睡波が出現し、呼吸停止、脳波の平坦化及び心停止の致死経過を示し、4/5 例が死亡した。

また、メトミノストロピンを 3,000 mg/kg 体重で単回強制経口投与し、解毒剤の検討が実施された。

解毒性処置群の試験設計及び結果は表 28 に示されている。

解毒剤無処置群では、投与 17 分後から 12 時間後に死亡が認められた。

メトミノストロピンにより、呼吸抑制が著しく、呼吸停止と脳波の平坦化がみられた例に人工呼吸と呼吸促進剤の注射を行うことにより、改善効果が認められた。したがって、中毒症状 (呼吸抑制) に対しては、活性炭、D-ソルビトール液、呼吸促進剤 (塩酸ロベリン) の投与及び人工呼吸の組み合わせにより解毒及び治療効果があると考えられた。(参照 2)

表 28 解毒剤処置群の試験設計及び結果

| メミノストロビン<br>投与量   | 動物<br>番号 | 処 置                             |                          |                       |             |            |                     | 死<br>亡 | 死亡時間      |
|-------------------|----------|---------------------------------|--------------------------|-----------------------|-------------|------------|---------------------|--------|-----------|
|                   |          | チオ硫酸ナトリウム<br>(mg) <sup>1)</sup> | 活性炭<br>(g) <sup>2)</sup> | D-ソルビ<br>トール液<br>(mL) | 塩酸ロベリン注射液   |            |                     |        |           |
|                   |          |                                 |                          |                       | 皮下注<br>(mg) | 静注<br>(mg) | 点滴静注<br>(mg/3.5 時間) |        |           |
| 3,000<br>mg/kg 体重 | 6        | 500                             |                          |                       |             |            |                     | +      | 27分       |
|                   | 7        |                                 | 5                        | 20                    |             |            |                     | +      | 126分      |
|                   | 8        |                                 | 5                        | 40                    | 10          |            |                     | -      | -         |
|                   | 9        |                                 | 5                        | 40                    | 10+10       |            |                     | +      | 150分      |
|                   | 10       |                                 | 10                       | 40                    | 10          |            |                     | -      | -         |
|                   | 11       |                                 | 10                       | 40                    | 10+10+10    | 3#+1.5     |                     | +      | 7.5~12 時間 |
|                   | 12       |                                 | 5                        | 40                    | 10          |            | 6                   | +      | 7.5~12 時間 |
|                   | 13       |                                 | 2                        | 40                    | 10          |            | 3                   | +      | 7.5~12 時間 |
|                   | 14       |                                 | 1                        | 20                    |             |            | 3                   | -      | -         |
|                   | 15       |                                 | 2                        | 20                    |             |            | 3                   | +      | 126分      |

1) 静脈内投与、2) D-ソルビトールに懸濁して経口投与  
#: 人工呼吸、+: 死亡あり、-: 死亡なし

### Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「メトミノストロビン」の食品健康影響評価を実施した。

<sup>14</sup>C で標識したラットを用いた動物体内運命試験において、メトミノストロビンは、約 95%が体内に吸収された後、種々の臓器に広く分布した。反復投与群でわずかに蓄積（残留）傾向が認められたものの、放射能濃度は経時的に減少した。ラット体内では、水酸化及び脱メチル化反応を受けて、グルクロン酸抱合体へと代謝され、投与後 48 時間までにほとんどが排泄された。

水稻を用いた植物体内運命試験が実施された結果、残留放射能の可食部への移行はわずかで、6%TRR を超える代謝物は認められなかった。主要代謝過程は側鎖の水酸化と *N*-脱メチル化反応と考えられた。

水稻を用い、メトミノストロビン並びに代謝物 B、J、K 及び M を分析対象化合物とした作物残留試験が実施され、玄米におけるメトミノストロビンの最高値は散布 38 日後の 0.18 mg/kg、B、J、K 及び M の最高値は、散布 35-60 日後で 0.02 mg/kg 未満であった。また、魚介類における最大推定残留値は 0.22 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、メトミノストロビン投与による影響は、主に肝臓（小葉中心性肝細胞肥大等）、腎臓（慢性腎症等）及び血液（貧血）に認められた。神経毒性、繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、ラットで肝細胞腺腫及び LGL 白血病の増加が認められた。肝細胞腺腫については、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。LGL 白血病については、Fischer ラットに好発すること、本剤に遺伝毒性は認められなかったことから、発生機序は遺伝毒性メカニズムによるものではないと考えられた。また、ヒトの LGL 白血病は稀であり、腫瘍の生物学的特性もラットと大きく異なっていることから、同腫瘍の増加についてヒトへの外挿性は極めて低いものと結論した。

発生毒性試験において、ウサギでは骨格変異の増加が認められたが、骨格異常、外表異常及び内臓異常の発現増加は認められなかった。ラットでは胎児に影響は認められなかった。これらのことから、メトミノストロビンに催奇形性はないと考えられた。

各種試験結果から、食品中の暴露評価対象物質をメトミノストロビン（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量は表 29 に示されている。

表 29 各試験における無毒性量

| 動物種 | 試験                           | 投与量<br>(mg/kg 体重/日)  | 無毒性量<br>(mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>   |  |
|-----|------------------------------|--|--|--|
|     |                              |  | 農薬抄録   | 食品安全委員会  |
| ラット | 90日間<br>亜急性<br>毒性試験          | 0、50、2,500、5,000、<br>10,000 ppm<br>-----<br>雄：0、3.3、166.9、334.6、<br>686.5<br>雌：0、3.6、178.1、342.9、<br>681.0   | 雄：3.3<br>雌：3.6<br><br>雌雄：小葉中心性肝細<br>胞肥大等   | 雄：3.3<br>雌：3.6<br><br>雌雄：小葉中心性肝細<br>胞肥大等   |
|     | 2年間<br>慢性毒性/<br>発がん性<br>併合試験 | 0、35、350、3,500 ppm<br>雄：0、1.6、16.3、167.1<br>雌：0、1.9、19.7、212.3   | 雄：1.6<br>雌：1.9<br><br>雌：変異肝細胞巢<br>雄：糸球体硬化等<br>(3,500 ppm 投与群の<br>雄で肝細胞腺腫及び<br>LGL 白血病増加)   | 雄：1.6<br>雌：1.9<br><br>雌：変異肝細胞巢<br>雄：糸球体硬化等<br>(3,500 ppm 投与群の<br>雄で肝細胞腺腫及び<br>LGL 白血病増加)   |
|     | 2世代<br>繁殖試験                  | 0、30、300、3,000 ppm<br>雄：(P)0、2.2、22.6、225.2<br>(F <sub>1</sub> )0、2.5、25.2、<br>272.7<br>雌：(P)0、2.5、24.7、243.9<br>(F <sub>1</sub> )0、2.8、27.7、<br>289.1 | 親動物<br>P 雄：2.2<br>F <sub>1</sub> 雄：2.5<br>P 雌：24.7<br>F <sub>1</sub> 雌：27.7<br>児動物<br>P 雄：22.6<br>F <sub>1</sub> 雄：25.2<br>P 雌：24.7<br>F <sub>2</sub> 雌：27.7<br><br>親動物<br>雄：腎の硝子円柱等<br>雌：小葉中心性肝細<br>胞肥大等<br>児動物：小葉中心性肝<br>細胞肥大等<br>(繁殖能に対する影響<br>は認められない) | 親動物<br>P 雄：2.2<br>F <sub>1</sub> 雄：2.5<br>P 雌：24.7<br>F <sub>1</sub> 雌：27.7<br>児動物<br>P 雄：22.6<br>F <sub>1</sub> 雄：25.2<br>P 雌：24.7<br>F <sub>2</sub> 雌：27.7<br><br>親動物<br>雄：腎の硝子円柱等<br>雌：小葉中心性肝細<br>胞肥大等<br>児動物：小葉中心性肝<br>細胞肥大等<br>(繁殖能に対する影響<br>は認められない) |
|     | 発生毒性<br>試験                   | 0、25、75、225  | 母動物：25<br>胎児：225<br><br>母動物：肝補正及び比<br>重量増加<br>胎児：検体投与による<br>影響なし<br>(催奇形性は認められ<br>ない)  | 母動物：25<br>胎児：225<br><br>母動物：肝補正及び比<br>重量増加<br>胎児：検体投与による<br>影響なし<br>(催奇形性は認められ<br>ない)  |

| 動物種        | 試験                  | 投与量<br>(mg/kg 体重/日)   | 無毒性量<br>(mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>                                 |   |
|------------|---------------------|---|--|---|
|            |                     |   | 農薬抄録   | 食品安全委員会   |
| マウス        | 90日間<br>亜急性<br>毒性試験 | 0、300、3,000、10,000<br>ppm<br>雄：0、34.1、348、1,200<br>雌：0、38.4、384、1,310 | 雄：34.08<br>雌：38.38<br>雄：肝腫大<br>雌：門脈周囲性肝細胞<br>肥大                    | 雄：34.1<br>雌：38.4<br>雄：肝腫大<br>雌：門脈周囲性肝細胞<br>肥大                           |
|            | 18カ月間<br>発がん性<br>試験 | 0、30、300、3,000 ppm<br>雄：0、2.8、30.5、312<br>雌：0、2.7、26.9、279.0          | 雄：2.8<br>雌：2.7<br>雌雄：門脈周囲性肝細胞<br>肥大等<br>(発がん性は認められ<br>ない)          | 雄：2.8<br>雌：2.7<br>雌雄：門脈周囲性肝細胞<br>肥大等<br>(発がん性は認められ<br>ない)               |
| イヌ         | 90日間<br>亜急性<br>毒性試験 | 0、3、120、480   | 雄：3<br>雌：3<br>雌雄：小葉中心性肝細胞<br>肥大等                                   | 雄：3<br>雌：3<br>雌雄：小葉中心性肝細胞<br>肥大等  |
|            | 1年間<br>慢性毒性<br>試験   | 0、2、30、300  | 雄：2<br>雌：2<br>雌雄：ALP 増加等   | 雄：2<br>雌：2<br>雌雄：ALP 増加等  |
| ウサギ        | 発生毒性<br>試験          | 0、30、150、750  | 母動物：30<br>胎児：150<br>親動物<br>体重減少<br>胎児<br>過剰肋骨<br>(催奇形性は認められ<br>ない) | 母動物：30<br>胎児：150<br>親動物<br>体重及び摂餌量減少<br>胎児<br>過剰肋骨<br>(催奇形性は認められ<br>ない) |
| ADI        |                     |   | NOAEL：1.6<br>SF：100<br>ADI：0.016                                   | NOAEL：1.6<br>SF：100<br>ADI：0.016  |
| ADI 設定根拠資料 |                     |   | ラット2年間慢性毒性/<br>発がん性併合試験  | ラット2年間慢性毒性/<br>発がん性併合試験   |

NOAEL：無毒性量 SF：安全係数 ADI：一日摂取許容量

1) 最小毒性量で認められた毒性所見を記した。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験試験の1.6 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数100で除した0.016 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

|              |                  |
|--------------|------------------|
| ADI          | 0.016 mg/kg 体重/日 |
| (ADI 設定根拠資料) | 慢性毒性/発がん性併合試験    |
| (動物種)        | ラット              |
| (期間)         | 2年間              |
| (投与方法)       | 混餌               |
| (無毒性量)       | 1.6 mg/kg 体重/日   |
| (安全係数)       | 100              |

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



<別紙1：代謝物/分解物等略称>

| 記号  | 名称 (略称)  | 化学名  |
|-----|--|--|
| B   | 126Z   | (Z)-2-メトキシイミノ-N-メチル-2-(2-フェノキシフェニル)アセトアミド  |
| C   | 126B4ヒト <sup>o</sup> ロキシE  | 2-[2-(4-ヒト <sup>o</sup> ロキシフェノキシフェニル)-(E)-2-メトキシイミノ-N-メチルアセトアミド                  |
| D   | 126B4ヒト <sup>o</sup> ロキシヒト <sup>o</sup> ロキシメチルアミド <sup>o</sup> E | N-ヒト <sup>o</sup> ロキシメチル-2-[2-(4-ヒト <sup>o</sup> ロキシフェノキシフェニル)-(E)-メトキシイミノアセトアミド |
| E   | 126B4ヒト <sup>o</sup> ロキシアミド <sup>o</sup> E                       | 2-[2-(4-ヒト <sup>o</sup> ロキシフェノキシフェニル)-(E)-2-メトキシイミノアセトアミド                        |
| G   | 126A5ヒト <sup>o</sup> ロキシアミド <sup>o</sup> E                       | 2-(5-ヒト <sup>o</sup> ロキシ-2-フェノキシフェニル)-(E)-2-メトキシイミノアセトアミド                        |
| H   | 126B2ヒト <sup>o</sup> ロキシアミド <sup>o</sup> E                       | 2-[2-(2-ヒト <sup>o</sup> ロキシフェノキシフェニル)-(E)-2-メトキシイミノアセトアミド                        |
| I   | 126フェノールE  | 2-(2-ヒト <sup>o</sup> ロキシフェニル)-(E)-2-メトキシイミノ-N-メチルアセトアミド                          |
| J   | 126ヒト <sup>o</sup> ロキシメチルアミド <sup>o</sup> E                      | N-ヒト <sup>o</sup> ロキシメチル-(E)-2-メトキシイミノ-2-(2-フェノキシフェニル)アセトアミド                     |
| K   | 126アミド <sup>o</sup> E  | (E)-2-メトキシイミノ-2-(2-フェノキシフェニル)アセトアミド  |
| L   | 126ケトアミド <sup>o</sup>  | N-メチル-2-オキソ-2-(2-フェノキシフェニル)アセトアミド  |
| M   | 126αヒト <sup>o</sup> ロキシメチルアミド <sup>o</sup>                       | 2-ヒト <sup>o</sup> ロキシ-N-メチル-2-(2-フェノキシフェニル)アセトアミド                                |
| N   | 126テ <sup>o</sup> メチルケトアミド <sup>o</sup>                          | 2-オキソ-2-(2-フェノキシフェニル)アセトアミド  |
| O   | 126αヒト <sup>o</sup> ロキシアミド <sup>o</sup>                          | 2-ヒト <sup>o</sup> ロキシ-2-(2-フェノキシフェニル)アセトアミド                                      |
| Q   | フェノール  | フェノール  |
| R   | サリチルアルデヒド  | サルチルアルデヒド  |
| S   | オキサアゼピン  | 11-(N-メチルカルバモイル)シベンズ [b,f][1,4]オキサアゼピン   |
| T   | 126N-メチルオキサリルアニリン  | N-メチルオキサモイル-2-フェノキシアニリン  |
| U   | フェノキシベンゾ <sup>o</sup> ニトリル                                       | 2-フェノキシベンゾ <sup>o</sup> ニトリル   |
| V   | フェニルベンゾ <sup>o</sup> オキサゾ <sup>o</sup> ール                        | 2-フェニルベンゾ <sup>o</sup> オキサゾ <sup>o</sup> ール                                      |
| I   | 原体混在物  |  |
| II  | 原体混在物  |  |
| III | 原体混在物  |  |

<別紙2：検査値等略称>

| 略称               | 名称   |
|------------------|--|
| A/G 比            | アルブミン/グロブリン比   |
| ai               | 有効成分量 (active ingredient)                              |
| Alb              | アルブミン  |
| ALP              | アルカリホスファターゼ  |
| ALT              | アラニンアミノトランスフェラーゼ<br>[=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT) ]     |
| APTT             | 活性化部分トロンボプラスチン時間                                       |
| AR               | アンドロゲン受容体  |
| AST              | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ<br>[=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT) ] |
| BCF              | 生物濃縮係数   |
| BUN              | 血液尿素窒素   |
| C <sub>max</sub> | 最高濃度   |
| DEN              | N-ニトロソジエチルアミン (ジエチルニトロソアミン)                            |
| ECOD             | エトキシクマリン O-デエチラーゼ                                      |
| ENU              | N-エチル-N-ニトロソ尿素   |
| ER               | エストロゲン受容体  |
| Fib              | フィブリン  |
| GGT              | γ-グルタミルトランスフェラーゼ<br>[=γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ (γ-GTP) ]      |
| Glob             | グロブリン  |
| GST-P            | 胎盤型グルタチオン-S-トランスフェラーゼ                                  |
| Hb               | ヘモグロビン (血色素量)  |
| Ht               | ヘマトクリット値   |
| LC <sub>50</sub> | 半数致死濃度   |
| LD <sub>50</sub> | 半数致死量  |
| LDH              | 乳酸脱水素酵素  |
| LGL              | 顆粒性大リンパ球   |
| MC               | メチルセルロース   |
| MCH              | 平均赤血球血色素量  |
| MCHC             | 平均赤血球血色素濃度   |
| MCOD             | メトキシクマリン O-デエチラーゼ                                      |
| MCV              | 平均赤血球容積  |
| OCT              | オルニチンカルバミルトランスフェラーゼ                                    |
| P450             | チトクローム P450  |

|                  |                         |
|------------------|-------------------------|
| PB               | フェノバルビタール (ナトリウム)       |
| PCOD             | プロボキシマリン O-デプロピラーゼ      |
| PEC              | 環境中予測濃度                 |
| PL               | リン脂質                    |
| PLT              | 血小板数                    |
| RBC              | 赤血球数                    |
| T <sub>1/2</sub> | 消失半減期                   |
| T <sub>3</sub>   | トリヨードサイロニン              |
| T <sub>4</sub>   | サイロキシシン                 |
| TAR              | 総投与 (処理) 放射能            |
| T.Chol           | 総コレステロール                |
| TG               | トリグリセリド                 |
| T <sub>max</sub> | 最高濃度到達時間                |
| TP               | 総蛋白質                    |
| TRR              | 総残留放射能                  |
| TSH              | 甲状腺刺激ホルモン               |
| UGT              | ウリジン二リン酸グルクロニルトランスフェラーゼ |

<別紙3：作物残留試験>

| 作物名<br>(分析部位)<br>実施年度  | 試験<br>圃場<br>数 | 使用量<br>(kg ai/ha) | 回数<br>(回) | PHI<br>(日) | 残留値 (mg/kg) |       |        |        |          |       |        |        |
|------------------------|---------------|-------------------|-----------|------------|-------------|-------|--------|--------|----------|-------|--------|--------|
|                        |               |                   |           |            | メタノスタビリン    |       | 代謝物 B  |        | メタノスタビリン |       | 代謝物 B  |        |
|                        |               |                   |           |            | 公的機関        |       |        |        | 社内分析機関   |       |        |        |
|                        |               |                   |           |            | 最高値         | 平均値   | 最高値    | 平均値    | 最高値      | 平均値   | 最高値    | 平均値    |
| 水稻<br>(玄米)<br>1994 年度  | 1             | 1.8 <sup>G</sup>  | 1         | 58         | 0.106       | 0.104 | 0.008  | 0.008  | 0.090    | 0.088 | 0.008  | 0.008  |
|                        | 1             |                   | 1         | 56         | 0.038       | 0.037 | <0.005 | <0.005 | 0.055    | 0.053 | <0.005 | <0.005 |
| 水稻<br>(稲わら)<br>1994 年度 | 1             | 1.8 <sup>G</sup>  | 1         | 58         | 0.67        | 0.64  | 0.04   | 0.04   | 0.87     | 0.86  | 0.06   | 0.06   |
|                        | 1             |                   | 1         | 56         | 0.38        | 0.37  | 0.03   | 0.02   | 0.33     | 0.32  | 0.02   | 0.02   |
| 水稻<br>(玄米)<br>2001 年度  | 1             | 1.5 <sup>G</sup>  | 1         | 35         | 0.07        | 0.07  | <0.02  | <0.02  | 0.08     | 0.08  | <0.02  | <0.02  |
|                        |               |                   | 1         | 45         | 0.08        | 0.08  | <0.02  | <0.02  | 0.08     | 0.08  | <0.02  | <0.02  |
|                        |               |                   | 1         | 60         | 0.03        | 0.03  | <0.02  | <0.02  | 0.04     | 0.04  | <0.02  | <0.02  |
|                        | 1             |                   | 1         | 38         | 0.11        | 0.10  | <0.02  | <0.02  | 0.12     | 0.12  | <0.02  | <0.02  |
|                        |               |                   | 1         | 45         | 0.11        | 0.10  | <0.02  | <0.02  | 0.12     | 0.12  | <0.02  | <0.02  |
|                        |               |                   | 1         | 59         | 0.08        | 0.08  | <0.02  | <0.02  | 0.07     | 0.06  | <0.02  | <0.02  |
| 水稻<br>(稲わら)<br>2001 年度 | 1             | 1.5 <sup>G</sup>  | 1         | 35         | 0.6         | 0.6   | <0.1   | <0.1   | 0.4      | 0.4   | <0.1   | <0.1   |
|                        |               |                   | 1         | 45         | 0.4         | 0.4   | <0.1   | <0.1   | 0.4      | 0.4   | <0.1   | <0.1   |
|                        |               |                   | 1         | 60         | 0.2         | 0.2   | <0.1   | <0.1   | 0.1      | 0.1   | <0.1   | <0.1   |
|                        | 1             |                   | 1         | 38         | 0.8         | 0.8   | <0.1   | <0.1   | 1.2      | 1.2   | <0.1   | <0.1   |
|                        |               |                   | 1         | 45         | 1.4         | 1.4   | 0.1    | 0.1    | 1.8      | 1.8   | <0.1   | <0.1   |
|                        |               |                   | 1         | 59         | 0.5         | 0.5   | <0.1   | <0.1   | 0.5      | 0.5   | <0.1   | <0.1   |
| 水稻<br>(玄米)<br>2001 年度  | 1             | 1.2 <sup>G</sup>  | 1         | 35         | 0.05        | 0.05  | <0.02  | <0.02  | 0.052    | 0.051 | 0.006  | 0.006  |
|                        |               |                   | 1         | 45         | 0.04        | 0.04  | <0.02  | <0.02  | 0.033    | 0.032 | <0.005 | <0.005 |
|                        |               |                   | 1         | 60         | 0.03        | 0.03  | <0.02  | <0.02  | 0.022    | 0.022 | <0.005 | <0.005 |
|                        | 1             |                   | 1         | 38         | <0.02       | <0.02 | <0.02  | <0.02  | 0.177    | 0.172 | <0.005 | <0.005 |
|                        |               |                   | 1         | 45         | 0.03        | 0.02  | <0.02  | <0.02  | 0.026    | 0.026 | <0.005 | <0.005 |
|                        |               |                   | 1         | 60         | 0.03        | 0.03  | <0.02  | <0.02  | 0.020    | 0.020 | <0.005 | <0.005 |
| 水稻<br>(稲わら)<br>2001 年度 | 1             | 1.2 <sup>G</sup>  | 1         | 35         | 1.1         | 1.0   | <0.1   | <0.1   | 0.59     | 0.57  | 0.07   | 0.06   |
|                        |               |                   | 1         | 45         | 0.6         | 0.6   | <0.1   | <0.1   | 0.48     | 0.46  | 0.03   | 0.02   |
|                        |               |                   | 1         | 60         | 0.7         | 0.7   | <0.1   | <0.1   | 0.30     | 0.30  | 0.04   | 0.04   |
|                        | 1             |                   | 1         | 38         | 0.8         | 0.7   | <0.1   | <0.1   | 1.29     | 1.24  | 0.07   | 0.06   |
|                        |               |                   | 1         | 45         | 2.7         | 2.6   | 0.1    | 0.1    | 0.33     | 0.32  | 0.04   | 0.04   |
|                        |               |                   | 1         | 60         | 0.2         | 0.2   | <0.1   | <0.1   | 0.25     | 0.24  | <0.02  | <0.02  |

注) G：粒剤

<参考：代謝物 J、K 及び M の残留分析結果>

| 作物名<br>(分析部位)<br>実施年度  | 試料調製<br>場所 | 使用量<br>(kg ai/ha) | 回数<br>(回) | PHI<br>(日) | 残留値 (mg/kg) マミノスピリン換算 |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |
|------------------------|------------|-------------------|-----------|------------|-----------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
|                        |            |                   |           |            | 公的機関                  |        |        |        |        |        | 社内分析機関 |        |        |        |        |        |
|                        |            |                   |           |            | 代謝物 J                 |        | 代謝物 K  |        | 代謝物 M  |        | 代謝物 J  |        | 代謝物 K  |        | 代謝物 M  |        |
|                        |            |                   |           |            | 最高値                   | 平均値    | 最高値    | 平均値    | 最高値    | 平均値    | 最高値    | 平均値    | 最高値    | 平均値    | 最高値    | 平均値    |
| 水稻<br>(玄米)<br>1994 年度  | 1          | 1.8 <sup>G</sup>  | 1         | 58         | 0.009                 | 0.008  | 0.007  | 0.006  | 0.009  | 0.009  | 0.006  | 0.006  | 0.006  | 0.006  | 0.014  | 0.013  |
|                        | 1          |                   | 1         | 56         | <0.005                | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.006 | <0.006 | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.006 | <0.006 |
| 水稻<br>(稲わら)<br>1994 年度 | 1          | 1.8 <sup>G</sup>  | 1         | 58         | 0.06                  | 0.06   | 0.03   | 0.03   | <0.02  | <0.02  | 0.08   | 0.08   | 0.05   | 0.05   | 0.03   | 0.03   |
|                        | 1          |                   | 1         | 56         | 0.05                  | 0.04   | 0.03   | 0.02   | <0.02  | <0.02  | 0.04   | 0.04   | 0.03   | 0.02   | 0.03   | 0.03   |

注) G: 粒剤

<参照>

- 1 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件  
（平成 17 年 11 月 29 日付、厚生労働省告示第 499 号）
- 2 農薬抄録メトミノストロビン（殺菌剤）（平成 20 年 9 月 12 日改訂）：バイエルクロ  
ップサイエンス株式会社、一部公表予定
- 3 メトミノストロビンの魚介類における最大推定残留値に係る資料
- 4 食品健康影響評価について  
（URL：[http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-metominosutorobin\\_201209.pdf](http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-metominosutorobin_201209.pdf)）
- 5 第 266 回食品安全委員会  
（URL：<http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai266/index.html>）
- 6 第 23 回食品安全委員会農薬専門調査会確認評価第一部会  
（URL：[http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin1\\_dai23/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin1_dai23/index.html)）
- 7 第 58 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会  
（URL：[http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai\\_dai58/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai58/index.html)）