

## 要 約

ストロビルリン系殺菌剤である「メトミノストロビン」(CAS No. 133408-50-1)について、農薬抄録を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(水稻)、作物等残留、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験等である。

各種毒性試験結果から、メトミノストロビン投与による影響は、主に肝臓(小葉中心性肝細胞肥大等)、腎臓(慢性腎症等)及び血液(貧血)に認められた。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。これらの腫瘍については、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

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

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

ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量1.6 mg/kg 体重/日を根拠として、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。

## I. 評価対象農薬の概要

### 1. 用途

殺菌剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：メトミノストロビン

英名：metominostrobin (ISO名)

### 3. 化学名

IUPAC

和名：(E)-2-メトキシイミノ-N-メチル-2-(2-フェノキシフェニル)  
アセトアミド

英名：(E)-2-methoxyimino-N-methyl-2-(2-phenoxyphenyl)  
acetamide

CAS (No. 183408-50-1)

和名：(E)-α-メトキシイミノ-N-メチル-2-フェノキシベンゼンアセトアミド

英名：(E)-α-methoxyimino-N-methyl-2-phenoxybenzeneacetamide

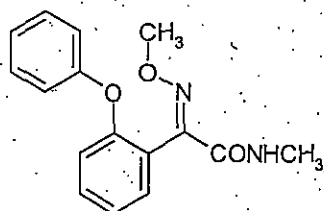
### 4. 分子式

C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

### 5. 分子量

284.32

### 6. 構造式



### 7. 開発の経緯

メトミノストロビンは、1989年に塩野義製薬株式会社（現バイエルクロップサイエンス株式会社）により開発されたストロビルリン系殺菌剤である。糸状菌に対しミトコンドリアの電子伝達系を阻害することにより、胞子発芽阻止、胞子発芽以降の宿主への侵入阻止等の作用を示すことが確認されている。

我が国では1998年8月に初回農薬登録が取得された。今回、魚介類への残留基準値の設定が要請されている。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

農薬抄録（2008年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照2、3）

各種運命試験[II.1~4]は、メトミノストロピンのC=N結合の炭素原子に直結したフェニル基の炭素を<sup>14</sup>Cで均一に標識したもの（以下「<sup>14</sup>C-メトミノストロピン」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合はメトミノストロピンに換算した。代謝物/分解物等略称及び検査値等略称は別紙1及び2に示されている。

### 1. 動物体内運命試験

#### (1) 吸収

##### ① 血中濃度推移

Fischer ラット（一群雌雄各9匹）に<sup>14</sup>C-メトミノストロピンを5 mg/kg 体重（以下[1.]において「低用量」という。）若しくは100 mg/kg 体重（以下[1.]において「高用量」という。）で単回経口投与し、低用量で14日間反復経口投与し、又は0.25 mg/kg 体重で単回静脈内投与して、血中濃度推移試験が実施された。

血漿及び全血中放射能濃度推移は表1に示されている。

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

表1 血漿及び全血中放射能濃度推移

	投与量	5 mg/kg 体重 単回経口		100 mg/kg 体重 単回経口		5 mg/kg 体重 反復経口		0.25 mg/kg 体重 静脈内		
		性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
血漿	T <sub>max</sub> (時間)		0.5	1	3	12	1	0.5	0.08	0.08
	C <sub>max</sub> (µg/mL)		0.55	1.1	16.4	17.0	0.78	1.9	0.12	0.16
	AUC <sub>168</sub> (µg.h/mL)		10.6	20.8	284.2	585.3	22.4	38.4	0.50	0.63
	T <sub>1/2</sub> (時間)		—	—	21.8	—	—	—	20.7	18.1
全血	T <sub>max</sub> (時間)		0.5	1	3	1	1	0.5	0.08	0.08
	C <sub>max</sub> (µg/mL)		0.52	0.96	18.3	17.2	0.73	1.6	0.13	0.16
	AUC <sub>168</sub> (µg.h/mL)		9.6	15.7	354.6	531.5	38.4	41.9	0.46	0.62
	T <sub>1/2</sub> (時間)		—	—	—	—	—	—	—	—

—：算出できず

② 吸収率

胆汁中排泄試験[1. (4)②]より得られた尿及び胆汁中排泄率並びにカーカス<sup>1</sup>の放射能の合計より、メトミノストロピンの体内吸収率は、95%と算出された。(参照2)

(2) 分布

Fischer ラット (一群雌雄各3匹) に <sup>14</sup>C-メトミノストロピンを低用量若しくは高用量で単回経口投与し、又は低用量で14日間反復経口投与して、体内分布試験が実施された。

主要臓器・組織 (消化管内容物を除く。) における残留放射濃度は表2に示されている。

低用量単回経口投与群において、投与120時間後には、消化管系組織、肝、腎及び雄の包皮腺又は雌の陰核腺で残留濃度が高かった。高用量単回経口投与群及び低用量反復投与群においても、同様に消化管系組織、肝及び包皮腺あるいは陰核腺で残留濃度が高かった。反復投与120時間後にと殺したラットの組織中の放射能濃度は、単回投与120時間後の組織中よりも2~5倍高かったことから若干の放射能の蓄積があることが示された。(参照2)

表2 主要臓器・組織 (消化管内容物を除く。) における残留放射能濃度 (µg/g)

投与量	性別	T <sub>max</sub> *	投与120時間後
5 mg/kg 体重 単回経口	雄	胃(63.6)、小腸(33.9)、肝臓(7.7)、膀胱(5.6)、盲腸(4.1)、大腸(4.1)、腎臓(2.9)、膵臓(1.03)、下垂体(0.91)、包皮腺(0.90)、上皮小体及び甲状腺(0.83)、副腎(0.79)、血漿(0.71)	肝臓(0.098)、上皮小体及び甲状腺(0.083)、盲腸(0.072)、大腸(0.052)、小腸(0.044)、包皮腺(0.035)、腎臓(0.032)、胃(0.023)、皮膚(0.015)、全血液(0.014)、肺(0.009)、カーカス(0.009)、膵臓(0.008)、心臓(0.006)、骨(0.005)、血漿(0.005)
	雌	胃(98.2)、小腸(39.8)、肝臓(9.7)、陰核腺(7.5)、大腸(7.4)、上皮小体及び甲状腺(5.2)、腎臓(4.1)、副腎(4.0)、盲腸(3.4)、下垂体(3.3)、骨髄(2.9)、膵臓(2.8)、膀胱(2.8)、ハーダー腺(2.7)、舌下腺(1.8)、腸間膜リンパ節(1.7)、肺(1.7)、顎下腺(1.6)、心臓(1.6)、卵巣(1.6)、血漿(1.5)	陰核腺(0.19)、盲腸(0.13)、肝臓(0.11)、小腸(0.093)、大腸(0.092)、胃(0.062)、カーカス(0.020)、肺(0.011)、膵臓(0.010)、全血液(0.010)、卵巣(0.009)、血漿(0.005)
100 mg/kg 体重 単回経口	雄	胃(1,030)、小腸(627)、盲腸(473)、膀胱(400)、大腸(290)、包皮腺(224)、腎臓(123)、肝臓(69.6)、下垂体(59.9)、脂肪(53.2)、副腎(41.8)、上皮小体及び甲状腺(38.4)、膵臓(33.4)、ハーダ	包皮腺(12.7)、盲腸(5.6)、大腸(4.2)、小腸(4.2)、胃(1.9)、肝臓(1.8)、上皮小体及び甲状腺(1.8)、腎臓(0.63)、皮膚(0.45)、肺(0.31)、全血液(0.28)、カーカス(0.25)、膵臓(0.21)、精囊(0.18)、

<sup>1</sup> 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという (以下同じ)。

投与量	性別	T <sub>max</sub> *	投与 120 時間後
5 mg/kg 体重 反復経口		一腺(30.6)、腸間膜リンパ節(28.5)、 骨髓(22.0)、精囊(20.6)、舌下腺(17.6)、 心臓(16.7)、肺(16.5)、顎下腺(15.9)、 脾臓(13.7)、血漿(12.4)	骨(0.15)、血漿(0.12)
	雌	胃(730)、盲腸(351)、小腸(351)、陰核 腺(299)、大腸(191)、脂肪(111)、骨髓 (87.3)、ハーダー腺(84.5)、上皮小体 及び甲状腺(59.1)、肝臓(56.7)、副腎 (51.7)、下垂体(49.2)、腸間膜リンパ 節(46.0)、脾臓(41.2)、卵巣(37.3)、腎 臓(31.8)、舌下腺(25.8)、心臓(24.5)、 顎下腺(23.0)、肺(22.2)、膀胱(21.9)、 胸腺(21.6)、カーカス(19.8)、脳(18)、 脾臓(17.2)、子宮(16.9)、骨格筋(14.6)、 全血液(14.3)、血漿(12.9)	陰核腺(12.2)、肝臓(2.27)、盲腸(2.4)、 小腸(1.8)、大腸(1.4)、胃(0.85)、腎臓 (0.64)、卵巣(0.47)、カーカス(0.42)、 肺(0.38)、皮膚(0.37)、全血液(0.32)、 脾臓(0.30)、腸間膜リンパ節(0.22)、 血漿(0.17)
5 mg/kg 体重 反復経口	雄	小腸(86.4)、胃(61)、大腸(45.5)、盲腸 (33.8)、陰核腺(14.0)、肝臓(8.0)、腎 臓(2.8)、皮膚(1.8)、副腎(1.8)、カー カス(1.7)、上皮小体及び甲状腺(1.6)、 ハーダー腺(1.5)、脾臓(1.4)、血漿(1.3)	小腸(0.67)、大腸(0.54)、肝臓(0.53)、 陰核腺(0.49)、盲腸(0.41)、胃(0.34)、 上皮小体及び甲状腺(0.22)、腎臓 (0.16)、脾臓(0.085)、全血液(0.082)、 カーカス(0.064)、肺(0.063)、皮膚 (0.057)、副腎(0.025)、膀胱(0.023)、 骨(0.021)、腸間膜リンパ節(0.017)、 心臓(0.016)、卵巣(0.016)、血漿(0.012)
	雌	小腸(90.4)、胃(88.2)、大腸(70.4)、盲腸 (63.5)、膀胱(13.7)、肝臓(7.1)、腎 臓(4.2)、包皮腺(2.9)、上皮小体及び 甲状腺(2.1)、副腎(1.1)、脾臓(0.92)、 下垂体(0.80)、血漿(0.80)	包皮腺(0.88)、下垂体(0.83)、上皮小 体及び甲状腺(0.45)、肝臓(0.42)、腎 臓(0.20)、全血液(0.18)、盲腸(0.14)、 副腎(0.092)、大腸(0.085)、膀胱 (0.082)、脾臓(0.08)、皮膚(0.079)、肺 (0.072)、小腸(0.066)、カーカス (0.055)、骨髓(0.052)、胃(0.05)、心臓 (0.034)、舌下腺(0.025)、腸間膜リン パ節(0.021)、精囊(0.020)、ハーダー 腺(0.018)、骨(0.017)、胸腺(0.017)、 血漿(0.016)

\*: 低用量単回投与群は投与 0.5 時間後、高用量単回経口投与群は 4 時間、低用量反復経口投与群は 1 時間後

### (3) 代謝

排泄試験 [1. (4)] における尿、糞、肝臓及び血漿並びに胆汁中排泄試験 [1. (5)] における胆汁を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞、胆汁、肝臓及び血漿中代謝物は表 3 に示されている。

尿中代謝物は大部分が極性物質であり、主要代謝物は、単回経口投与群では、C、E 及び G で、そのほとんどがグルクロン酸抱合体であった。低用量反復経口投与群では、主要代謝物は C 及び E で、大部分が非抱合体であり、特に雌に多かった。糞中の主要代謝物は、E の抱合体を主とする極性物質で

あった。

胆汁中の主要代謝物は、C、D、E及びJの抱合体であった。

肝臓中の主要成分は親化合物であり、その他、C、D、K等の極性代謝物が多く認められた。

血漿中では、低用量及び高用量単回経口投与群の  $T_{max}$  及び  $T_{1/2}$  時における代謝物は大部分が極性物質（血漿中総残留放射能の22.6~71.0%TRR）であったが、非極性物質として親化合物並びに代謝物C、G、J及びNが認められた。

メトミノストロピンは、ラット体内ではフェニル基の酸化的水酸化反応及びN-メチル基の酸化脱メチル化反応を受けて、グルクロン酸抱合体へと代謝されるものと考えられた。（参照2）

表3 尿、糞、胆汁、肝臓及び血漿中の代謝物 (%TAR)

投与条件	投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料 <sup>a</sup> [採取時間 (時間)]	親化合物	代謝物 <sup>b</sup>
単回 経口 投与	5	雄	尿 (48)	—	C(6.5)、G(2.7)、E(1.9)、D(1.2)、O(0.9)、H(0.5)、 N(0.4)、J(0.3)
			糞 (24)	0.7	E(2.8)、D(1.5)、N(0.7)、G(0.5)、J(0.5)、H(0.3)
			肝臓 (0.5)	11.6	J(8.7)、K(7.7)、E(5.4)、D(2.8)、C(1.9)、G(1.5)、 N(1.4)
			血漿 <sup>c</sup>	7.0~ 13.7	J(3.4~6.5)、G(1.9~5.6)、C(2.3~5.4)、N(≤4.2)、 D(2.7~3.3)
		雌	尿 (48)	—	E(16.7)、C(10.2)、D(2.8)、G(2.8)、N(0.9)、 J(0.8)、O(0.8)、H(0.2)
			糞 (24)	0.2	E(3.6)、D(0.8)、G(0.3)、N(0.2)、J(0.1)
			肝臓 (0.5)	16.1	K(13.2)、E(5.3)、J(3.8)、D(2.6)、C(1.9)、G(1.7)、 N(1.3)
			血漿 <sup>c</sup>	20.6~ 24.2	J(4.9~10.2)、C(0.8~3.8)、N(≤3.3)、G(≤1.7)、 D(≤0.9)
	100	雄	尿 (48)	—	E(4.6)、C(3.3)、G(3.2)、H(1.3)、J(0.5)、D(0.4)、 O(0.4)、N(nr)
			糞 (24)	0.3	E(2.1)、G(1.5)、D(0.9)、J(0.6)、N(0.4)、H(0.3)
			肝臓 (4)	8.9	K(11.2)、J(10.9)、D(3.9)、N(3.8)、E(3.1)
			血漿 <sup>c</sup>	19.9~ 21.5	J(≤15.7)、N(10.6~11.5)、G(3.2~5.9)、C(≤ 3.7)
雌		尿 (48)	—	E(5.8)、C(5.2)、G(2.7)、J(1.1)、H(1.0)、O(0.5)、 D(0.4)、N(nr)	
		糞 (24)	1.0	E(1.4)、G(0.5)、N(0.3)、D(0.2)、H(0.2)、J(0.2)	

投与条件	投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料 <sup>a</sup> [採取時間 (時間)]	親化合物	代謝物 <sup>b</sup>
			肝臓 (4)	20.5	K(9.6)、J(8.9)、N(6.6)、C(2.3)、D(2.3)、E(1.4)、
			血漿 <sup>c</sup>	12.5~ 16.0	J(8.6~18.1)、N(≤12.7)、C(≤3.2)
静脈内 投与	0.25	雄	尿 (48)	—	C(9.7)、E(4.3)、G(2.7)、O(1.2)、N(0.8)、J(0.7)、 H(0.5)、D(nr)
			糞 (24)	0.1	E(2.3)、D(1.5)、G(0.2)、J(0.2)、H(<0.1)、N(nr)
		雌	尿 (48)	—	C(18.2)、E(14.0)、G(3.8)、O(1.5)、J(1.2)、 N(1.2)、H(0.4)、D(nr)
			糞 (24)	0.1	E(2.8)、D(1.0)、G(0.3)、J(0.2)、N(0.2)、H(0.1)
反復 経口 投与	5	雄	尿 <sup>d</sup>	—	C(6.9~25.1)、G(4.7~13.7)、E(2.3~6.5)、 H(0.4~2.5)、N(1.0~2.5)、D(1.5~2.3)、 J(0.5~2.2)、O(≤1.5)
			糞	—	D(3.3)、J(3.1)、H(2.5)、G(1.9)、N(1.3)
			肝臓 (1)	4.8	D(6.0)、J(5.8)、C(4.5)、K(3.8)、E(3.1)、N(1.9)、
			血漿 <sup>c</sup>	4.7~ 32.0	J(2.4~6.4)、G(0.8~4.6)、N(≤4.5)、C(0.6~4.3)、 D(0.6~1.2)
		雌	尿 <sup>d</sup>	—	C(9.9~27.2)、E(22.7~24.1)、G(nr~13.7)、 N(0.7~5.8)、D(0.4~4.6)、(≤2.1)、H(≤1.6)、 O(≤1.2)
			糞 (24)	—	D(9.1)、G(3.6)、J(1.7)、H(1.0)
			肝臓 (1)	4.6	C(23.6)、D(7.3)、K(6.9)、J(3.9)、N(1.5)
			血漿 <sup>c</sup>	4.1~ 14.1	J(≤3.5)、D(0.7~2.9)、C(≤2.0)、N(≤0.8)、 G(≤0.3)
胆汁中 排泄 試験	5	雄	胆汁	—	E(22.3)、D(7.6)、J(5.1)、C(3.6)、G(0.5)
		雌	(24)	—	E(41.3)、D(6.2)、J(4.1)、C(2.3)、G(0.9)
	100	雄	胆汁	0.4	E(19.1)、J(6.6)、C(5.9)、D(5.9)、G(1.8)
		雌	(48)	1.6	E(18.4)、C(9.3)、G(4.8)、J(2.7)、D(2.1)

a: 尿、糞及び胆汁試料はβ-グルクロニダーゼ/スルファターゼ処理後分析された。

b: 血漿は%TRR で示す。

c: T<sub>max</sub>及び T<sub>1/2</sub>に採取された(低用量単回投与群では投与0.5及び4時間後、高用量単回投与群では4及び24時間後、反復投与群では1及び24時間後)。

d: 試料は、投与後0~6、6~24及び24~48時間に採取された。

—: 検出されず、nr: 分離できず

#### (4) 排泄

##### ① 尿及び糞中排泄

Fischer ラット(一群雌雄各5匹)に<sup>14</sup>C-メトミノストロピンを低用量若しくは高用量で単回経口投与し、低用量で14日間反復経口投与し、又は0.25 mg/kg 体重で単回静脈内投与して、排泄試験が実施された。

投与後 120 時間の尿及び糞中排泄率は表 4 に示されている。

排泄は速やかで、投与量及び投与経路に関係なく投与後 48 時間までに大部分が排泄された。全投与群において、雌では尿中排泄が優位であった。(参照 2)

表 4 投与後 120 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	5 mg/kg 体重 単回経口		100 mg/kg 体重 単回経口		5 mg/kg 体重 反復経口		0.25 mg/kg 体重 静脈内	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿*	39.4	66.8	45.8	70.4	35.2	63.5	52.3	79.0
糞	57.2	28.3	48.7	27.4	53.8	26.9	40.3	24.7
排泄量合計**	96.9	95.6	95.0	98.3	89.1	90.4	93.0	104.0

\*: ケージ洗浄液を含む、 \*\*: 組織中残留量を含む

## ② 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Fischer ラット (一群雌雄各 3 匹) に  $^{14}\text{C}$ -メトミノストロピンを低用量又は高用量で単回経口投与し、投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞を用いて、排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

胆汁中への排泄速度は、低用量群では、雌が雄に比べて速く、雌が投与後 0~1 時間に最大量 (35%TAR) を排泄したのに対し、雄では遅れて投与後 2~4 時間に最大量 (23%TAR) を排泄した。高用量群では、雌雄で非常に似ており投与直後から 24 時間にわたって排泄された。(参照 2)

表 5 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	5 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌
尿*	14.3	17.6	14.3	27.2
糞	0.2	0.4	0.3	1.0
胆汁	78.8	74.6	74.4	61.1
排泄量合計**	94.0	93.3	89.7	90.6

\*: ケージ洗浄液を含む、 \*\*: カーカス残留量を含む

## 2. 植物体内運命試験

水稻 (品種: キヌヒカリ) の出穂 5 日前に、 $^{14}\text{C}$ -メトミノストロピンを 2,400 g ai/ha で田面水に処理し、処理 14 及び 60 日後 (成熟期) に収穫した水稻の各部位、田面水及び土壌を試料として、植物体内運命試験が実施された。

各試料における残留放射能濃度は表 6 に示されている。

玄米中の主要成分は親化合物であり、30%TRR (0.17 mg/kg) 存在した。また、処理 60 日後の玄米をオートラジオグラムにより分析したところ、玄米中の残留放射能分布は、ぬかの部分で高く、白米の部分は極めて低かった。代謝



物として、M (5.9%TRR、0.034 mg/kg)、J (2.2%TRR、0.012 mg/kg)、K (1.0%TRR、0.006 mg/kg)及びB (0.5%TRR、0.003 mg/kg)が検出された。もみ殻、葉及び茎の主要成分も親化合物であり、42.3% (5.4 mg/kg)、44.8%TRR (35.0 mg/kg) 及び 45.7%TRR (1.0 mg/kg) 存在した。また、玄米中と同じ代謝物が検出された。

メトミノストロピンの水稻中における主要代謝経路は、*N*-メチルアミドのメチル基の酸化によるJの生成、さらにホルムアルデヒドが脱離してKを生成する経路であり、反応様式は明らかでないが、別にMを生成する経路があり、これらの経路を通じて最終的には植物構成成分に取り込まれるものと推定された。また、Bへの異性化は水稻体内での代謝反応によるものではなく、光によって生じた反応であると考えられた。(参照2)

表6 各試料における残留放射能分布

試料	処理後日数	
	14日	60日
	mg/kg (%TAR)	mg/kg (%TAR)
玄米	穂: 2.8 (0.6)	0.6 (0.3)
もみ殻		12.8 (1.1)
葉	茎葉: 5.4 (9.3)	78.6 (11.5)
茎		2.1 (1.4)
根	6.4 (1.5)	1.3 (0.8)
田面水	(0.8)	—
土壌	—	37.1 (0.7)

### 3. 土壌中運命試験

#### (1) 好氣的湛水土壌中運命試験

<sup>14</sup>C-メトミノストロピンを非滅菌の鉍質軽埴土(三重)及び火山灰土・軽埴土(茨城)に2,400 mg ai/haで添加し、水深1 cmの湛水条件下、25℃の暗所条件で、三重土壌は357日間、茨城土壌は364日間インキュベートし、又は<sup>14</sup>C-メトミノストロピンを滅菌した鉍質軽埴土(三重)に2,400 mg ai/haで添加し、水深1 cmの湛水条件下、25℃の暗所条件で28日間インキュベートして、好氣的湛水土壌中運命試験が実施された。

土壌中の残留放射能は、非滅菌土壌では、試験終了時には71.1~81.1%TARであり、<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>が13~17.6%TAR発生した。一方、滅菌土壌では、試験終了時に99.0%TARであり、<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>の発生は0.1%TAR未満であった。

土壌中の主要成分は、いずれの処理区でも親化合物であり、非滅菌土壌及び滅菌土壌で、42.1~43.0及び86.6%TAR存在した。

分解物として、非滅菌土壌では、M (2.8~3.3%TAR)、I (0.5~1.6%TAR)及びL (0.2%TAR)が、滅菌土壌ではL (1.5%TAR)、B (0.3%TAR)、M (0.3%TAR)及びC (0.1%TAR)が検出された。

メトミノストロピンの好氣的湛水条件（非滅菌）における土壤中推定半減期は、339～349日と算出された。また、滅菌土壤ではメトミノストロピンの分解が遅いことから、分解には土壤微生物が関与していると考えられた。（参照2）

## （2）嫌氣的湛水土壤中運命試験

$^{14}\text{C}$ -メトミノストロピンを鉍質軽埴土（三重）に2,400 mg ai/haで添加し、水深5 cmの湛水条件下、25℃の暗所条件で364日間インキュベートして、嫌氣的湛水土壤中運命試験が実施された。

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

土壤中の主要成分は親化合物であり、41.6% TAR存在した。分解物として、M（3.6% TAR）、I（1.4% TAR）、B（0.2% TAR）、L（0.2% TAR）及びK（0.1% TAR）が検出された。

メトミノストロピンの嫌氣的湛水条件における土壤中推定半減期は、346日と算出された。（参照2）

## （3）好氣的土壤中運命試験

$^{14}\text{C}$ -メトミノストロピンを鉍質軽埴土（三重）に2,400 mg ai/haで添加し、25℃の暗所条件で364日間インキュベートして、好氣的土壤中運命試験が実施された。

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

土壤中の主要成分は親化合物であり、7.7% TAR存在した。分解物として、I、K及びMが0.1% TAR検出された。

メトミノストロピンの好氣的条件における土壤中推定半減期は、98日と算出された。

土壤においてメトミノストロピンは、フェニル基の酸化的水酸化と分解物Mを生成する系が主な分解経路であり、最終的には $\text{CO}_2$ や土壤結合性物質に変換されるものと推定された。（参照2）

## （4）土壤吸着試験

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

Freundlichの吸着係数 $K_{ads}$ は1.0～3.9、有機炭素含率により補正した吸着係数 $K_{oc}$ は62～86であった。

また、吸着したメトミノストロピンの脱着割合は、32.4～41.9%であった。

(参照 2)

#### 4. 水中運命試験

##### (1) 加水分解試験

pH 4 (フタル酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に非標識のメトミノストロピンを 50 mg/L で添加し、50°C の暗条件下で 5 日間インキュベートして、加水分解試験が実施された。

その結果、メトミノストロピンはいずれの緩衝液中においてもほとんど分解せず、安定であった。(参照 2)

##### (2) 水中光分解試験①

メトミノストロピンを滅菌蒸留水及び自然水 (滋賀、河川水、pH 6.7、ろ紙で自然ろ過) に 10 mg/L で添加し、25°C で 50 日間キセノンアーク灯 (光強度: 250 W/m<sup>2</sup>、測定波長: >290 nm) を連続照射する水中光分解試験が実施された。

メトミノストロピンの推定半減期は、滅菌蒸留水及び自然水で 46 及び 39 時間であった。

いずれの試験水においても、親化合物は経時的に減少し、B は時間経過にかかわらず親化合物の約 4~5% の生成がみられ、水中濃度は経時的に減少した。Q、S、T 及び V は経時的に増加し、R は生成後そのままの濃度を維持した。(参照 2)

##### (3) 水中光分解試験②

3 g の非標識体のメトミノストロピンを 20% のアセトンを含む水に溶かして 2.5 L とし、この液に高圧水銀灯 (400 W) を 6 時間照射し、又はメトミノストロピン 2 ppm 水溶液に、太陽光を 75 時間照射して、水中光分解試験が実施された。

高圧水銀灯照射により生成した分解物は、B、L、Q、R、S、U 及び V であった。太陽光による光分解物の残存率は表 7 に示されている。(参照 2)

表 7 太陽光による光分解物の残存率(%TAR)

照射後時間 (時間)	メノ ストロピン	B	Q	R	S	T	U	V	W	合計
0	100.0									
15	62.7	2.7	1.4	0.6	1.2	5.1	1.5	2.2	1.4	78.8
30	57.9	2.5	2.9	1.5	2.7	11.4	1.5	5.6	1.4	87.4
45	18.5	0.8	2.1	0.8	1.8	8.0	0.4	3.7	0.6	36.7
60	14.8	0.6	3.4	1.1	2.6	5.1	1.5	4.4	0.7	39.2
75	8.4	0.3	2.8	0.7	2.1	9.5	0	3.2	0.5	27.5

### (3) 水中光分解試験③

<sup>14</sup>C-メトミノストロピンを滅菌自然水（米国オハイオ州、池水、pH 7.3）及び滅菌蒸留水（pH 6.2）に 5 mg/L で添加し、25℃で最長 9 日間キセノンランプ（光強度：35.53 W/m<sup>2</sup>、測定波長：300～400 nm）を連続照射する水中光分解試験が実施された。

滅菌自然水中では、メトミノストロピンは経時的に減少し、処理 9 日後には検出されなくなった。分解物として T 及び R が 15.4 及び 11.9% TAR 検出され、B、L、Q 及び V は 10% TAR 未満であった。極性成分、<sup>14</sup>CO<sub>2</sub> 及びその他の揮発物質が、最大 60.7、17.6 及び 0.4% TAR 認められた。

滅菌蒸留水中でも、メトミノストロピンは経時的に減少し、処理 9 日後には 38.7% TAR まで減少した。分解物として T が 11.9% TAR、R が 11.9% TAR 検出され、B、Q、R 及び V は 10% TAR 未満であった。極性成分、<sup>14</sup>CO<sub>2</sub> 及びその他の揮発性物質が、最大 21.9、14.4 及び 0.5% TAR 認められた。

メトミノストロピンの推定半減期は、滅菌自然水及び滅菌蒸留水において 1.29 及び 6.5 日であり、自然太陽光（北緯 35℃、春季）換算で、5.89 及び 29.7 日であった。（参照 2）

## 5. 土壌残留試験

火山灰土・壤土（茨城）及び沖積土・埴壤土（三重）を用いて、メトミノストロピン並びに分解物 B、K 及び M を分析対象化合物とした土壌残留試験（圃場及び容器内）が実施された。メトミノストロピンと分解物 B を合算した推定半減期は表 8 に示されている。K 及び M は、いずれも検出限界付近又は検出限界未満であった。（参照 2）

表 8 土壌残留試験成績

試験		濃度*	土壌	推定半減期（日）
				メトミノストロピン +分解物 B
容器内試験	水田 条件	2 mg/kg	火山灰土・壤土	60
			沖積土・埴壤土	175
圃場試験	水田 条件	1,800 g ai/ha	火山灰土・壤土	3
			沖積土・埴壤土	14

\*：容器内試験では純品、圃場試験では 6% 粒剤を使用

## 6. 作物等残留試験

### (1) 作物残留試験

メトミノストロピン並びに代謝物 B、J、K 及び M を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 3 に示されている。

玄米におけるメトミノストロピンの最高値は散布 38 日後の 0.18 mg/kg、B の最高値は散布 35～60 日後の<0.02 mg/kg、J、K 及び M の最高値は、それぞれ散布 58 日後の 0.009、0.007 及び 0.014 mg/kg であった。

稲わらにおけるメトミノストロピンの最高値は散布 45 日後の 2.7 mg/kg、B の最高値は散布 45 日後の 0.1 mg/kg、J、K 及び M の最高値は、それぞれ散布 58 日後の 0.08、0.05 及び 0.03 mg/kg であった。(参照 2)

### (2) 魚介類における最大推定残留値

メトミノストロピンの公共用水域における水産 PEC 及び BCF を基に、魚介類の最大推定残留値が算出された。

メトミノストロピンの水産 PEC は 2.0 µg/L、BCF は 22 (計算値)、魚介類における最大推定残留値は 0.22 mg/kg であった。(参照 3)

### (3) 乳汁移行試験

ホルスタイン種泌乳牛 (一群 2 頭) を用いて、メトミノストロピン (8、16、32 及び 80 mg/頭/日) を 7 日間連続カプセル経口投与し、メトミノストロピン及び代謝物 B を分析対象とした乳汁移行試験が実施された。

投与開始 1 日後から最終投与 3 日後まで、乳汁中のメトミノストロピン及び代謝物 B は、いずれも定量限界未満 (<0.01 µg/g) であった。(参照 2)

## 7. 一般薬理試験

マウス、ラット、ウサギ及びモルモットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 9 に示されている。(参照 2)

表 9 一般薬理試験概要

試験項目 (試験動物)	動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
中枢神経系	一般症状 (Irwin 法)	ICR マウス	雌雄 3	0、78.1、313、 1,250、5,000 (経口)	78.1	313	1,250 mg/kg 体重 以上で、全例死亡。 軽度の中樞興奮や 非特異的な抑制。 313 mg/kg 体重の 雄で運動性の低下。
	一般症状	日本白色種 ウサギ	雄 3	0、78.1、313、 1,250、5,000 (経口)	78.1	313	5,000 mg/kg 体重 で全例、1,250 及び 313 mg/kg 体重で、 2 及び 1 例死亡。 313 mg/kg 体重以 上で行動、体性神 経、自律神経系非 特異的な抑制。

試験項目 (試験動物)	動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
	睡眠延長 作用	ICR マウス	雄 10 0、1.22、4.88、 19.5、78.1、 313、1,250 (経口)	4.88	19.5	1,250 及び 313 mg/kg 体重で、7 及び 4 例死亡。 19.5 mg/kg 体重以 上で、睡眠時間延 長。
	脳波	日本白色種 ウサギ	雄 3 0、78.1、313、 1,250 (経口)	78.1	313	1,250 mg/kg 体重 で 2 例死亡。 313 mg/kg 体重以 上で徐波が認めら れた。
	体温	日本白色種 ウサギ	雄 3 0、78.1、313、 1,250 (経口)	313	1,250	1,250 mg/kg 体重 で体温低下、2 例死 亡。
呼吸 循環器系	呼吸 血圧 心電図 心拍数	日本白色種 ウサギ	雄 3 0、78.1、313、 1,250、5,000 (経口)	313	1,250	5,000 mg/kg 体重 で 2 例死亡。1,250 mg/kg 体重以上で 呼吸数、血圧及び 心拍数への影響あ り。
自律 神経系	摘出 輸精管	Hartley モルモット	雄 4 0、10 <sup>-8</sup> 、10 <sup>-7</sup> 、 10 <sup>-6</sup> 、10 <sup>-5</sup> (g/mL) ( <i>in vitro</i> )	10 <sup>-6</sup> (g/mL)	10 <sup>-5</sup> (g/mL)	10 <sup>-5</sup> g/mL で、カリ ウム収縮を抑制
消化 器系	小腸炭末 輸送能	ICR マウス	雄 10 0、19.5、78.1、 313、1,250 (経口)	19.5	78.1	313 mg/kg 体重以 上で死亡例 78.1 mg/kg 体重以 上で抑制
	摘出回腸	Hartley モルモット	雄 4 0、10 <sup>-8</sup> 、10 <sup>-7</sup> 、 10 <sup>-6</sup> 、10 <sup>-5</sup> (g/mL) ( <i>in vitro</i> )	10 <sup>-6</sup> (g/mL)	10 <sup>-5</sup> (g/mL)	10 <sup>-5</sup> g/mL でカリ ウム収縮を抑制
骨格 筋	横隔膜 神経筋	SD ラット	雄 4 0、10 <sup>-8</sup> 、10 <sup>-7</sup> 、 10 <sup>-6</sup> 、10 <sup>-5</sup> (g/mL) ( <i>in vitro</i> )	10 <sup>-5</sup> (g/mL)	—	影響なし
血液 系	溶血・凝固	日本白色種 ウサギ	雄 3 0、313、1,250、 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし

注) 経口投与では、溶媒としてアラビアゴムを用いた。

— : 最小作用量は設定できなかった。

## 8. 急性毒性試験

メトミノストロピン原体、代謝物及び原体混在物を用いた急性毒性試験が実施された。原体の結果は表 10、代謝物及び原体混在物の結果は表 11 に示されている。(参照 2)

表 10 急性毒性試験結果概要 (原体)

被験物質	投与経路	動物種 性別・匹数	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
原体	経口	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	776	708	雌雄で自発運動の低下、筋緊張の低下、昏睡、呼吸緩徐又は努力呼吸、痙攣、雄で円背位が認められた。 390 mg/kg 体重以上で死亡例あり。
	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	1,780	1,410	雌雄で自発運動の低下、筋緊張の低下、昏睡、呼吸緩徐又は努力呼吸、雄で眼瞼下垂、雌で痙攣が認められた。 1,318 mg/kg 体重以上の雄及び 780 mg/kg 体重以上の雌で死亡例あり。
	経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし。
	吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC <sub>50</sub> (mg/L)		雌雄全例で全身の軽度被毛汚染 (暴露後 1 日)。 死亡例なし。
		>1,800	>1,800		

注) 経口投与では、溶媒としてアラビアゴムを用いた。

表 11 急性毒性試験結果概要 (代謝物及び原体混在物)

被験物質	投与経路	動物種 性別・匹数	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
代謝物 B	経口	ICR マウス 雌雄各 6 匹	>5,000	>5,000	雌雄で自発運動の低下、歩行異常、回転、うずくまり、横臥位及び立毛。
代謝物 M	経口	ICR マウス 雌雄各 6 匹	3,920	3,920	雌雄で自発運動の低下、運動失調、歩行異常、歩行不能、脱力、呼吸不整、回転、立毛、音等の刺激に対する反応消失、腹臥位、横臥位、背臥位等。 960 mg/kg 体重以上の雌雄で死亡例あり。
原体混在物 I	経口	ICR マウス 雌雄各 6 匹	>5,000	>5,000	雌雄で自発運動の低下、腹臥位及び歩行異常。
原体混在物 II	経口	ICR マウス 雌雄各 6 匹	2,870	3,500	雌雄で自発運動の低下、歩行不能、呼吸粗、呼吸困難、腹

					臥位、横臥位、うずくまり、立毛、歩行異常、後肢麻痺、回転、脱力、チアノーゼ、呼吸数減少及び摂餌量の減少。1,820 mg/kg 体重以上の雄及び 2,550 mg/kg 体重以上の雌で死亡例あり。
原体混在物Ⅲ	経口	ICR マウス雌雄各 6 匹	1,070	1,030	雌雄で自発運動の低下、運動失調、歩行異常、歩行不能、脱力、体温低下、呼吸数減少、不規則呼吸、呼吸粗大、呼吸音、チアノーゼ、後肢麻痺、立毛、うずくまり、腹臥位、横臥位等。2,740 mg/kg 体重以上の雌雄で死亡例あり。

注) 溶媒としてアラビアゴムを用いた。

### 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

眼・皮膚に対する刺激性については、原体で実施されていない。

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

### 10. 亜急性毒性試験

#### (1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

Fischer ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、50、2,500、5,000 及び 10,000 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。10,000 ppm 投与群には 4 週間の回復期間が設けられた。

各投与群で認められた毒性所見は表 12 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。

5,000 ppm 以上投与群の雄では盲腸の拡張がみられたが、病理組織学的検査では異常は認められなかった。この変化は本検体が殺菌作用を有することから腸内細菌叢の変動に関連する変化と考えられ、休薬により消失した。

本試験において、2,500 ppm 以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 50 ppm (雄: 3.3 mg/kg 体重/日、雌: 3.6 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

(甲状腺ろ胞細胞肥大の作用機序に関しては[14. (6)]を参照)



表 12 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・摂餌効率低下</li> <li>・PLT 増加</li> <li>・BUN 増加</li> <li>・尿蛋白増加、尿比重及びアスコルビン酸濃度上昇</li> <li>・腎の赤血球円柱、硝子円柱及び近位尿細管上皮/シュモール陽性顆粒増加</li> <li>・甲状腺ろ胞細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・BUN 増加</li> <li>・肝腫大</li> <li>・近位尿細管上皮/シュモール陽性顆粒増加</li> <li>・甲状腺ろ胞細胞肥大</li> <li>・腎絶対重量増加</li> </ul>
5,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・RBC、Hb 及び MCHC 減少</li> <li>・PL 増加、<math>\gamma</math>-Glob 比率及び<math>\alpha</math>1-Glob 比率減少</li> <li>・腎絶対及び比重量増加、副腎絶対及び比重量増加</li> <li>・肝腫大、暗調化</li> <li>・肝の褐色色素沈着、シュモール陽性顆粒増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・摂餌量低下</li> <li>・GGT 及び T.Chol 増加、<math>\gamma</math>-Glob 比率減少</li> <li>・アスコルビン酸濃度上昇</li> <li>・肝暗調化</li> <li>・肝の褐色色素沈着、シュモール陽性顆粒増加</li> </ul>
2,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・APTT 延長、Fib 増加</li> <li>・カルシウム、GGT、T.Chol、TP 及び Alb 増加、<math>\alpha</math>2-Glob 比率上昇</li> <li>・肝絶対及び比重量<sup>2</sup>増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・RBC、Hb 及び MCHC 増加</li> <li>・APTT 延長、Fib 増加</li> <li>・カルシウム、PL、TP 及び Alb 増加、<math>\alpha</math>2-Glob 比率上昇</li> <li>・肝絶対及び比重量増加、腎比重量増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>
50 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体：0、300、3,000 及び 10,000 ppm）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 13 に示されている。

本試験において、3,000 ppm 以上投与群の雄で肝腫大、同群の雌で門脈周囲性肝細胞肥大が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 ppm（雄：34.1 mg/kg 体重/日、雌：38.4 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2）

表 13 90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・Hb 及び RBC 減少、PLT 増加</li> <li>・ALT 増加</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・門脈周囲性肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・Hb 及び RBC 減少、PLT 増加</li> <li>・TP、Glob 及び T.Chol 増加</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・肝腫大</li> </ul>
3,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝腫大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・門脈周囲性肝細胞肥大</li> </ul>
300 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>2</sup> 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

### (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）