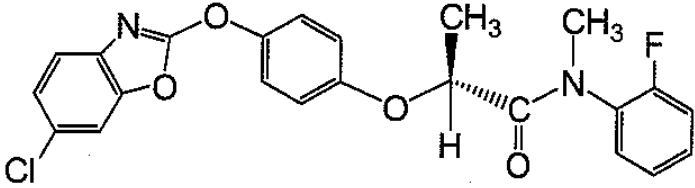


# 水質汚濁に係る農薬登録保留基準の設定に関する安全性評価資料

## メタミホップ

### I. 評価対象農薬の概要

#### 1. 物質概要

化学名	(R)-2-[4-(6-クロロ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イルオキシ)フェノキシ]-2'-フルオロ-N-メチルプロピオンアニリド				
分子式	C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> ClFN <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	分子量	440.85	CAS No.	256412-89-2
構造式					

#### 2. 開発の経緯等

メタミホップは、雑草の葉緑体内に存在するアセチル CoA カルボキシラーゼの活動を抑制し、植物体細胞膜形成に重要な役割を果たすリン脂質合成を阻害することによって雑草を枯死させるフェノキシプロピオン酸系除草剤であり、本邦では現在未登録である。

平成 21 年 8 月に農薬取締法に基づき、新規登録として申請されている（適用作物：芝）。

#### 3. 各種物性

メタミホップの各種物性を表 1 に示した。

表 1 メタミホップの物理化学的性状

外観・臭気	淡褐色微粒粉末、無臭	土壌吸着係数	$K_{F^{ads}_{oc}}=2,900\sim 20,000(20^{\circ}C)$
密度	1.4 g/cm <sup>3</sup> (20°C)	オクタノール/水 分配係数	logP <sub>ow</sub> =5.54(20°C)
融点	77.0~78.5°C		
沸点	350°C(分解)	生物濃縮性	BCF=392 (試験濃度：0.2 µg/L) BCF=369 (試験濃度：2 µg/L)
蒸気圧	1.5×10 <sup>-4</sup> Pa(25°C)	水溶解度	687 µg/L(20°C)

## II. 試験結果概要

メタミホップの農薬登録申請資料を用いて試験結果の概要を整理した。

### 1. 動物体内運命試験

#### (1) メタミホップ原体 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 4 匹) に [FP-<sup>14</sup>C]メタミホップ (標識部位: 2-フルオロフェニル環。以下「F-標識体」という。) 又は [CB-<sup>14</sup>C]メタミホップ (標識部位: 6-クロロ-2-ベンゾオキサゾール環。以下「C-標識体」という。) を 1 mg/kg 体重 (以下[1.]で「低用量」という) 又は 10 mg/kg 体重 (以下[1.]で「高用量」という) で経口投与及び低用量で静脈内投与し、動物体内運命試験が実施された。

#### ① 吸収

##### a. 血中濃度推移

血中放射能濃度は表 2 のとおりである。

静脈内投与後の血漿中の  $C_{max}$  は 1.114~1.296  $\mu\text{g/mL}$ 、消失半減期は 15.0~16.4 時間であった。

単回経口投与では、性別、用量にかかわらず速やかに  $C_{max}$  に達した ( $T_{max}$  0.5~1 時間)。血漿中の  $C_{max}$  は低用量で 0.331~0.358  $\mu\text{g/mL}$ 、高用量で 3.65~3.82  $\mu\text{g/mL}$  であり、性差は認められなかった。また、血漿中の AUC は低用量で 2.12~2.36  $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 、高用量で 18.4~26.4  $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$  であった。 $C_{max}$ 、AUC とともに用量相関性を示していた。血漿中の消失半減期は低用量では 17.3~21.6 時間と静脈内投与とほぼ同様であり、高用量の場合も 24.8~27.6 時間であり、速やかに体外へ排泄された。

経口又は静脈内投与後 8 時間までは血漿/全血濃度比は 1 以上であり、赤血球への結合は示されなかった。しかし、24 時間以降では血漿/全血濃度比が 1 以下になり、赤血球に結合していることが示唆された (表 3)。

表 2 血中放射能濃度

投与群	低用量 (1 mg/kg 体重)								高用量 (10 mg/kg 体重)			
	静脈内				単回経口				単回経口			
	雄		雌		雄		雌		雄		雌	
	全血	血漿	全血	血漿	全血	血漿	全血	血漿	全血	血漿	全血	血漿
AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ )	2.13	2.10	3.31	3.12	2.37	2.12	2.76	2.36	22.2	18.4	32.3	26.4
$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	0.769	1.11	0.740	1.30	0.277	0.358	0.276	0.331	2.70	3.65	3.02	3.82
$T_{max}$ (hr)	0	0	0	0	0.5	1	0.5	1	1	1	1	1
$T_{1/2}^{1)}$ (hr)	21.0	15.0	25.0	16.4	24.6	17.3	27.4	21.6	28.4	24.8	26.8	27.6
吸収率 <sup>2)</sup> (%)	—	—	—	—	111	101	83	76	—	—	—	—

1) 静脈内: 全血及び血漿で  $C_{8hr}$  から  $C_{48hr}$  までの値を外挿して算出

単回経口: 全血では  $C_{8hr}$  から  $C_{72hr}$  まで、血漿では  $C_{24hr}$  から  $C_{72hr}$  までの値を外挿して算出

2) 報告書の数値に基づいて申請者が計算して求めた。

計算方法: 吸収率 (%) = [単回経口投与 (AUC) / 静脈内投与 (AUC)] × 100

表 3 血漿/全血濃度比推移<sup>1)</sup>

投与群		血漿/全血濃度比							
		0.5hr	1hr	2hr	4hr	8hr	24hr	48hr	72hr
単回経口投与 低用量	雄	1.29	1.30	1.31	1.29	1.07	0.89	0.30	0.00
	雌	1.17	1.33	1.28	1.23	1.12	0.74	0.42	0.30
単回経口投与 高用量	雄	1.34	1.35	1.40	1.42	1.14	0.64	0.38	0.35
	雌	1.17	1.26	1.35	1.31	1.14	0.64	0.41	0.41
静脈内投与 低用量	雄	1.39	1.40	1.22	1.34	1.10	0.64	0.63	0.38
	雌	1.47	1.41	1.09	1.28	1.15	0.80	0.63	0.42

<sup>1)</sup> 報告書の数値 (0-時間の濃度で補正した値) に基づいて申請者が計算して求めた。

## b. 吸収率

経口投与と静脈内投与から求められた AUC の比から算出した低用量における吸収率は雄で約 100%、雌で約 80%であった (表 2)。

## ② 排泄

Wistar ラット (一群雌雄各 4 匹) に F-標識体を単回経口投与 (低用量及び高用量)、反復経口投与 (低用量) 及び静脈内投与 (低用量) を行う排泄試験並びに C-標識体を単回経口投与 (高用量) を行う排泄試験が実施された。各投与群の投与後 96 時間又は 168 時間までにおける経路別排泄率及び体内残留率は表 4 のとおりである。

F-標識体の尿中及び糞中排泄は、雌雄間、投与量間、投与回数及び投与経路間のいずれも有意な差がみられなかった。尿中排泄は速やかで、24 時間後に 65%TAR 以上となり、最終的に 72.6~85.9%TAR に達し、主排泄経路であった。その他に、呼気中に 0.66~3.20%TAR が  $^{14}\text{CO}_2$  として排泄され、1.02~4.42%TAR がケージ洗浄液中に存在した。総排泄率は 92.7~98.9%TAR であり、最終時点の体内残留は 0.30~1.09%TAR とわずかであった。

一方、C-標識体の単回高用量投与では尿中に 38.9%TAR、糞中に 44.5%TAR、呼気中に 0.04%TAR 排泄され、総排泄率は 86.0%TAR であり、体内に 6.85%TAR が残留した。

以上の結果、2-フルオロフェニル環部分 (F-標識) の吸収・排泄には投与条件間で差がみられなかった。一方、6-クロロ-2-ベンゾオキサゾール環部分 (C-標識) は 2-フルオロフェニル環部分に比較して尿中排泄が少なく、また、体内からの排泄がやや遅い傾向を示した。

表 4 経路別排泄率及び体内残留率

画分	採集間隔 (時間)	%TAR								
		F-標識体								C-標識体
		単回経口				反復経口		静脈内		単回経口
		低用量		高用量		低用量		低用量		高用量
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄
尿	0-8	53.0	57.9	47.2	47.0	56.8	56.7	62.4	48.3	11.4
	8-24	17.7	16.1	18.3	19.9	19.1	22.3	14.7	23.6	17.2
	24-48	3.32	3.82	4.15	5.69	2.77	4.57	3.58	7.12	6.58
	48-72	1.28	1.36	1.63	2.28	1.31	1.69	1.57	2.38	2.29
	72-96	0.82	0.82	0.52	1.86	0.72	0.65	0.71	1.27	1.51
	96-168	---	---	0.78	---	---	---	---	---	---
	小計	76.1	80.0	72.6	76.7	80.7	85.9	83.0	82.7	38.9
糞	0-24	10.7	8.35	10.5	7.47	7.86	5.44	8.19	3.15	28.5
	24-48	1.52	2.09	2.85	1.63	3.17	1.48	1.33	2.74	11.4
	48-72	0.48	0.61	1.00	0.68	1.18	0.43	0.31	1.02	3.55
	72-96	0.36	0.35	0.73	0.40	0.51	0.17	0.26	0.39	1.06
	96-168	---	---	0.64	---	---	---	---	---	---
	小計	13.0	11.4	15.7	10.2	12.7	7.51	10.1	7.30	44.5
ケージ洗浄液		2.77	1.76	2.95	4.36	1.02	1.31	4.42	2.11	2.55
揮発物質 (CO <sub>2</sub> )	0-24	1.13	2.98	2.67	1.41	0.79	0.97	1.15	0.46	0.02
	24-48	0.06	0.15	0.11	0.06	0.08	0.08	0.17	0.10	0.02
	48-72	0.02	0.07	0.03	0.01	0.06	0.05	0.08	0.10	0.01
	小計	1.20	3.20	2.81	1.48	0.93	1.10	1.40	0.66	0.04
排泄量		93.1	96.4	94.1	92.7	95.3	95.8	98.9	92.7	86.0
体内残留	腎臓 <sup>1)</sup>	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.24
	肝臓	0.05	0.03	0.04	0.05	0.12	0.04	0.04	0.05	0.44
	臓器/組織 <sup>1)</sup>	0.01	0.01	0.05	0.04	0.01	0.02	0.02	0.06	0.65
	腸管	0.22	0.22	0.04	0.24	0.56	0.15	0.04	0.35	0.53
	カーカス	0.20	0.25	0.17	0.62	0.39	0.20	0.37	0.64	4.99
	小計 <sup>2)</sup>	0.48	0.51	0.30	0.96	1.09	0.41	0.47	1.09	6.85
総回収率		93.6	96.9	94.4	93.7	96.4	96.2	99.4	93.8	92.9

1) その他の臓器/組織

2) 小計の数値は各動物の小計の平均値で、各項目の平均値の合計と一致しない場合がある。

--- : 測定を行っていない。

### ③ 体内分布

#### a. F-標識体高用量単回経口投与後の臓器・組織中残留濃度推移

F-標識体の高用量単回経口投与後の経時的な濃度測定の結果、Tmax 付近 (1 時間) では、腸管、腎臓、脂肪及び肝臓で高い濃度を示し、特に腸管における残留濃度は他の臓器・組織と比べて 5~10 倍程度高かった。臓器・組織中残留濃度は速やかに減少し、試験終了時点 (雄 168 時間後、雌 96 時間後) では Tmax 濃度の 2%以下となった。なお、雌雄ラットとも、試験終了時点の全血濃度が血漿濃度に比べて明らかに高くなり、検体や代謝物が血球部分に結合することにより、その減衰が遅くなることが示唆された (表 5)。

表 5 主要組織における残留放射能濃度 (µg/mL)

投与条件		投与 1 時間後	投与 3 時間後	投与 96 時間後	投与 168 時間後
単回経口 高用量 (10 mg/kg 体重)	雄	血液(2.43)	血液(1.45)	—	血液(0.136)
		血漿(3.71)	血漿(1.68)		血漿(0.004)
		肝臓(5.16)	肝臓(2.34)		肝臓(0.066)
		腎臓(9.60)	腎臓(4.08)		腎臓(0.047)
		脂肪(5.70)	脂肪(3.42)		脂肪(0.002)
	胃(5.99)	胃(2.24)	胃(0.002)		
	腸管(50.5)	腸管(31.9)	腸管(0.026)		
	雌	血液(2.83)	血液(1.64)	血液(0.119)	—
		血漿(3.65)	血漿(3.15)	血漿(0.030)	
		肝臓(8.21)	肝臓(4.28)	肝臓(0.114)	
腎臓(6.00)		腎臓(4.89)	腎臓(0.112)		
脂肪(9.41)		脂肪(9.86)	脂肪(0.115)		
胃(8.16)	胃(4.28)	胃(0.014)			
腸管(50.8)	腸管(37.0)	腸管(0.219)			

— : 雄で、96 時間後、雌で 168 時間後は測定していない。

#### b. 投与 96 時間又は 168 時間 (単回経口・高用量群の雄のみ) の臓器・組織中の残留濃度

F-標識体の低用量の単回経口投与の試験終了時点 (96 時間後) における臓器・組織中の残留濃度は性差がなかったが、静脈投与では脂肪や腸管でわずかな差が観察され、反復投与では雄の腸管及び肝臓でやや高い残留濃度を示した。

検体を反復投与した臓器・組織中残留放射能はごく低濃度で、単回経口投与に比較してわずかに高いものの、反復投与による検体や代謝物の蓄積は示されなかった。

高用量投与による標識体間の比較は、血漿濃度より高い臓器・組織が F-標識体 (雌) では腸管、血液、脂肪、肝臓、腎臓、カーカス、肺及び脾臓で、C-標識体 (雄) では腎臓、脂肪、血液、精巣上体及び皮膚であった。また、C-標識体は F-標識体より、高い分布率及び高い残留濃度を示した。この結果は 6-クロロ-2-ベンゾオキサゾール環部分 (C-標識) は 2-フルオロフェニル環部分 (F-標識) に比較して、臓器・組織中に長く残留することが示唆された。また、経口及び静脈内投与とも、組織中の残留放射能に関して明らかな性差は認められなかった (表 6)。

表 6 投与 96 時間又は 168 時間 (単回経口・高用量群の雄のみ) の臓器・組織中の残留濃度

組織・臓器	臓器・組織濃度、µg/mL								
	F-標識体								C-標識体
	単回経口				反復経口		静脈内		単回経口
	低用量		高用量		低用量		低用量		高用量
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄
96hr	96hr	168hr	96hr	96hr	96hr	96hr	96hr	96hr	
血液	0.003	0.002	0.136	0.119	0.003	0.006	0.006	0.013	1.08
血漿	0.000	0.001	0.004	0.030	0.001	0.001	0.000	0.003	0.756
脂肪	0.000	0.001	0.002	0.115	0.000	0.001	0.001	0.027	1.83
腸管	0.013	0.017	0.026	0.219	0.046	0.014	0.003	0.038	0.287
腎臓	0.007	0.008	0.047	0.112	0.009	0.008	0.005	0.007	1.86
肝臓	0.009	0.007	0.066	0.114	0.023	0.008	0.008	0.012	0.636
脾臓	0.000	0.000	0.013	0.034	0.002	0.003	0.002	0.005	0.183
肺	0.003	0.005	0.017	0.050	0.003	0.006	0.002	0.005	0.306
カーカス	0.002	0.003	0.017	0.071	0.005	0.002	0.004	0.007	0.516
精巣上体	0.000	--	0.000	--	0.000	--	0.000	--	0.848
皮膚	0.001	0.000	0.013	0.012	0.001	0.002	0.002	0.003	0.794

-- : 測定を行っていない。

## ④ 代謝物同定・定量

Wistar ラット（一群雌雄各 4 匹）に F-標識体を単回経口投与（低用量及び高用量）、反復経口投与（低用量）及び静脈内投与（低用量）並びに C-標識体を単回経口投与（高用量）し、尿中及び糞中におけるメタミホップの代謝物の同定・定量試験が実施された。

尿中及び糞中からはメタミホップ及び 28 種の代謝物が検出され、そのうち 11 種の代謝物が同定された。尿及び糞中における主要な代謝物は表 7、表 8 のとおりである。

尿中では、F-標識体低用量投与で代謝物の種類及び生成量に性差が見られ、雌で多くの種類の代謝物が生成したが、投与期間、投与回数間及び投与経路間のいずれにも有意な差が見られなかった。F-標識体投与における尿中の主要代謝物は K 及び M、C-標識体投与における尿中の主要代謝物は Q 及び R であった。

糞中には親化合物のメタミホップ及びメタミホップの基本骨格を有する N-脱メチル化体の B が少量排泄された。C-標識体投与における糞中の主要代謝物は N であった。

主代謝経路として、メタミホップの N-(2-フルオロフェニル)プロパナミドのアニリド結合の開裂による代謝物 N 及び代謝物 K（開裂により生成された 2-フルオロアニリンから生成）の生成、6-クロロ-2-ベンゾオキサゾール環とフェノキシ環の結合部分の開裂による代謝物 F 及び代謝物 P（更にメルカプツール酸抱合された代謝物 Q、硫酸抱合された代謝物 R）への代謝経路が推定された（代謝物/分解物等略号は別紙 1 を参照）。

表 7 尿中における主要代謝物

メタミホップ及び代謝物		%TAR								
		F-標識体								C-標識体
		単回経口 <sup>1)</sup>				反復経口 <sup>1)</sup>		静脈内 <sup>1)</sup>		単回経口 <sup>1)</sup>
		低用量		高用量		低用量		低用量		高用量
雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
F	HPFMPA	--	12.1	2.28	9.21	--	18.3	--	6.34	--
J	Met.3	--	11.7	2.71	10.7	--	7.84	--	9.51	--
K	Met.1	39.1	19.0	31.5	24.5	43.1	20.3	33.8	25.9	--
L	Met.4	7.38	8.79	4.35	7.48	--	6.82	5.43	10.0	--
M	Met.2	28.8	19.3	21.0	15.6	30.2	19.8	43.0	17.7	--
Q	Met.7	--	--	--	--	--	--	--	--	16.5
R	Met.6	--	--	--	--	--	--	--	--	13.6

1) 0~72 時間の尿。

-- : 検出されず。

表 8 糞中における主要代謝物

メタミホップ及び代謝物		%TAR								
		F-標識体								C-標識体
		単回経口 <sup>1)</sup>				反復経口 <sup>2)</sup>		静脈内 <sup>1)</sup>		単回経口 <sup>2)</sup>
		低用量		高用量		低用量		低用量		高用量
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄
A	メタミホップ	1.65	1.34	1.64	1.18	1.11	0.69	0.53	0.23	1.68
B	Met.5	2.19	1.34	3.35	1.57	1.35	0.75	1.43	1.47	3.29
F	HPFMPA	0.65	2.38	0.86	1.89	1.88	1.85	--	1.29	--
J	Met.3	0.62	0.42	3.51	1.45	0.26	--	0.56	0.16	--
K	Met.1	0.45	0.67	0.54	0.51	1.58	0.57	0.48	0.23	--
N	FPA	--	--	--	--	--	--	--	--	24.8
O	6-CBOP	--	--	--	--	--	--	--	--	1.01
P	6-CBO	--	--	--	--	--	--	--	--	0.95
Q	Met.7	--	--	--	--	--	--	--	--	0.57
R	Met.6	--	--	--	--	--	--	--	--	0.64

1) 0~48 時間の糞。

2) 0~72 時間の糞。

-- : 検出されず。

## 2. 環境中運命試験

F-標識体及び C-標識体の 2 種類の 14C-標識化合物を使用して、各種環境中運命試験が実施された。本試験の結果は表 9 のとおりである。

各種環境中運命試験において、メタミホップ及びその代謝分解物は、土壌微生物による代謝や酸性及び塩基性条件下での加水分解、人工光による光分解を受けて速やかに消失した。

表 9 メタミホップの環境中運命試験概要

試験項目	試験条件			DT <sub>50</sub>	主な代謝分解物と最大検出量 <sup>1)</sup>
好氣的土壌中運命試験 [GLP, 2008 年]	スイス土壌 (砂壤土)	非滅菌	F-標識体	49.7 日	代謝分解物 F (HPFMPA) 1.3% TAR(60 日後)
			C-標識体		代謝分解物 P(6-CBO) 0.4% TAR(119 日後)
		滅菌	F-標識体	301 日	—
加水分解運命試験 [GLP, 2006 年]	本試験： 25℃、30 日間	pH4	F-標識体	6.9 日	代謝分解物 F (HPFMPA) 90.1% TAR(30 日後)
		pH9	F-標識体	70 日	代謝分解物 F (HPFMPA) 26.3% TAR(30 日後)
	本試験： 40℃、30 日間	pH4	F-標識体	1.7 日	代謝分解物 F (HPFMPA) 106.3% TAR(30 日後)
		pH9	F-標識体	6.9 日	代謝分解物 F (HPFMPA) 87.5% TAR(30 日後)
	本試験： 50℃、15 日間(pH4)、 7 日間(pH9)	pH4	C-標識体	1.1 日	代謝分解物 P (6-CBO) 101.2% TAR(10 日後)
		pH9	C-標識体	1.6 日	代謝分解物 P (6-CBO) 80.2% TAR(7 日後)
水中光分解運命試験 [GLP, 2006 年]	光強度： 49.4 W/m <sup>2</sup> 波長(測定範囲)： 300~400 nm	pH7 緩衝液	F-標識体	6.4 日 <sup>2)</sup>	代謝分解物 C (Metamifop isomer) 14.8% TAR(2 日後)
			C-標識体	4.4 日 <sup>2)</sup>	代謝分解物 C (Metamifop isomer) 17.4% TAR(2.2 日後)
		pH8.4 滅菌 自然水	F-標識体	12.1 日 <sup>2)</sup>	代謝分解物 H(HFMPA) 25.8% TAR(10 日後)
			C-標識体	10.2 日 <sup>2)</sup>	代謝分解物 C (Metamifop isomer) 12.4% TAR(2.2 日後)

1) 炭酸ガス (CO<sub>2</sub>) を除く。

2) 東京 (北緯 35°) の春季太陽光下における推定半減期を示す。

## 3. 土壌残留性試験

火山灰・軽<sup>しよく</sup>埴土及び洪積花崗岩系土壌・壤質砂土を用いてメタミホップ原体について、土壌残留性試験が実施された。推定半減期は火山灰・軽埴土で約 14 日、洪積花崗岩系土壌・壤質砂土で約 6 日であり、長期にわたって環境中に残留するおそれはないと考えられた。



## 4. 毒性試験

### (1) 一般薬理試験

メタミホップの原体 (0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重) について、ラットを用いた一般薬理試験が実施された。

中枢神経系に対する薬理作用スクリーニング試験において、若干の反応を示す例があった。

また、ウレタン麻酔下のラットにおいて呼吸・循環器系に対する作用が検討され、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重投与により一過性の昇圧及び心拍数増加が観察された。

しかし、上記の反応は何れも用量依存性を欠くことから、その原因をメタミホップの薬理作用に求めるには無理があると考えられた。したがって、本件試験におけるメタミホップの無作用量は 1,000 mg/kg 以上とするのが妥当である。

本試験の結果の要約は表 10 のとおりである。中枢神経系及び呼吸・循環器系の一般症状に対し、検体の薬理作用による影響は認められなかったと結論される。

表 10 メタミホップの一般薬理試験概要[GLP,2006 年]

試験の種類		動物種	投与経路	無作用量 (作用量) (mg/kg 体重)	認められた 作用
中枢神経系	一般状態 (Irwin 法)	Wistar ラット (一群雄 6 匹)	経口	1,000 (-)	検体による 影響なし
呼吸・循環系	呼吸数 換気量 血圧 心拍数 心電図	Wistar ラット (一群雄 4 匹)	十二指腸内	1,000 (-)	検体による 影響なし

### (2) 急性毒性試験

#### ① 急性毒性試験

メタミホップ(原体、製剤)について、SD ラットを用いた急性毒性試験(経口、経皮、吸入)が実施された。本試験の結果は表 11 のとおりである。

表 11 急性毒性試験概要

検体種別	投与経路/観察期間 /投与量(mg/kg 体重)	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)又は LC <sub>50</sub> (mg/L)		GLP 実施年
			雄	雌	
メタミホップ (原体)	経口/14 日間/2,000	SD ラット (一群雌雄各 3 匹)	>2,000	>2,000	GLP 2002 年
	経皮/14 日間/2,000	SD ラット (一群雌雄各 5 匹)	>2,000	>2,000	GLP 2002 年
	吸入(エアロゾル) /14 日間/2.61 mg/L	SD ラット (一群雌雄各 5 匹)	>2.61	>2.61	GLP 2003 年
メタミホップ (10%乳剤)	経口/14 日間/2,000	SD ラット (一群雌 3 匹)	>2,000	>2,000	GLP 2008 年
	経皮/14 日間/2,000	SD ラット (一群雌雄各 5 匹)	>2,000	>2,000	GLP 2008 年

## ② 急性神経毒性試験(ラット)

メタミホップ原体について、Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた単回強制経口（原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重）投与による急性神経毒性試験が実施された。1,000 mg/kg 投与群の雄で体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められたが、いずれの投与群にも神経毒性を示唆する所見は認められなかった。本試験において、1,000 mg/kg 投与群の雄で体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められたので、一般毒性項目における無毒性量は雄 300 mg/kg 体重、雌 1,000 mg/kg 体重であると考えられた。また、いずれの投与群にも神経毒性を示唆する所見は認められなかったため、神経毒性に関する無毒性量は雌雄とも 1,000 mg/kg 体重であると考えられた。

## (3) 皮膚・眼に対する刺激性及び皮膚感作性試験

メタミホップ(原体、製剤)について、ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験並びにモルモットを用いた皮膚感作性試験が実施された。本試験の結果は表 12 のとおりである。

メタミホップは眼及び皮膚に対し刺激性を示した。また、原体のみ皮膚感作性を示した。

表 12 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験概要

検体種別	試験の種類 /観察期間	動物種	投与方法/投与量	試験の結果	GLP 実施年
メタミホップ (原体)	皮膚刺激性 /3 日間	NZW ウサギ (一群雄 3 匹)	貼付/0.5 g	刺激性なし	GLP 2002 年
	眼刺激性 /22 日間	NZW ウサギ (非洗眼群:雄 3 匹)	点眼/70 mg	軽度の 刺激性あり	GLP 2003 年
	皮膚感作性 /72 時間	Dunkin-hartley モルモット (検体群:雌 10 匹、 対照群:雌 5 匹)	Maximization 法/ 1 次感作: 10%(w/v)溶液を 0.1mL 2 次感作: 80%(w/v)溶液を 0.4mL 惹起: 40%、80% (w/v)溶液 を 0.2mL	感作性あり	GLP 2003 年
メタミホップ (10%乳剤)	皮膚刺激性 /14 日間	日本白色種 ウサギ (一群雄 3 匹)	貼付/0.5 mL	中程度の 刺激性あり	GLP 2008 年
	眼刺激性 /9 日間	NZW ウサギ (洗眼群:雌 3 匹 非洗眼群:雌 3 匹)	点眼/0.1 mL	軽度の 刺激性あり	GLP 2008 年
	皮膚感作性 /48 時間	Dunkin-hartley モルモット (検体群:雌 20 匹、 対照群:雌 10 匹)	Buehler 法/ 感作: 100%溶液 0.2mL を 3 回処理 惹起: 50%(v/v) 溶液を 0.2mL	感作性なし	GLP 2008 年

**(4) 亜急性毒性試験**

メタミホップ原体について、ラット、イヌ及びマウスを用いた 90 日間反復経口及びラットを用いた 28 日間反復経皮投与毒性試験が実施された。

**① 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)**

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、20、100 及び 500 µg/mL : 平均検体摂取量は表 13 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。各投与群において認められた毒性所見は表 14 のとおりである。

表 13 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与量(µg/mL)		20	100	500
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.7	8.5	43.7
	雌	2.0	9.6	46.1

血液学的検査では、100 µg/mL 以上の投与群の雌において白血球数、リンパ球数、単球数及び大型非染色球数の低値が、20 µg/mL 投与群の雌において Ht、Hb 及び RBC 低値が認められている。これらは、より長期の試験、例えば、ラットを用いた 2 年間反復経口投与慢性毒性/発がん性併合試験 (原体 : 0、10、100 及び 750 µg/mL) などにおける 750 µg/mL 投与群に散見される血球指標の 50%程度の上昇、又は 10%程度の低下と同一の機序による被験物質の細胞毒性によるものであり、同試験の 100 µg/mL 投与群以下では認められないことから推論されるとおり、毒性学的意義は低いものと考えられた。

血液生化学的検査では、20 µg/mL 投与群の雌雄で BUN の高値が認められたが、用量依存性がなく、腎障害を示唆する変化がなかったことから、毒性学的意義は低いものと考えられた。また、100 µg/mL 以上の投与群の雄でカリウムの低値、20 µg/mL 以上の投与群で TP の低値、20 µg/mL 以上の投与群の雌でナトリウム及びクロールの高値、カルシウム及び無機リンの低値が認められた。カリウム、ナトリウム、カルシウム及びクロールの変動は約 5%以内の軽微な変化であったことから毒性学的意義はないと考えられた。無機リンの低値については不明であるが、上皮小体、カルシウムの増加等が認められず、慢性毒性試験及び発がん性試験②の慢性毒性試験群において同様な変化が認められなかったことから、毒性学的意義は乏しいと考えられた。

本試験において、100 µg/mL 投与群の雌雄で Hb の低値等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 20 µg/mL (雄 : 1.7 mg/kg 体重/日、雌 : 2.0 mg/kg 体重/日) であると考えられた。

表 14 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
500 µg/mL	<ul style="list-style-type: none"> <li>・自発運動量の減少</li> <li>・Ht、Hb、RBC の低値、メトヘモグロビンの高値</li> <li>・ALP、BUN、クレアチニン、A/G 比の高値、T.cho の低値</li> <li>・尿タンパクの高値</li> <li>・絶対及び相対重量増加（肝臓）、相対重量増加（腎臓）</li> <li>・びまん性肝細胞肥大、脾臓の髓外造血</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・Ht、Hb、RBC、MCHC の低値、MCV の高値、メトヘモグロビンの高値</li> <li>・ALP、BUN、クレアチニンの高値、T.cho の低値</li> <li>・絶対及び相対重量増加（肝臓）、相対重量増加（腎臓、脾臓）</li> </ul>
100 µg/mL	<ul style="list-style-type: none"> <li>・Hb の低値</li> <li>・BUN の高値、ビリルビンの低値</li> <li>・尿タンパクの高値</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・Ht、Hb、RBC の低値</li> <li>・BUN、クレアチニンの高値</li> </ul>
20 µg/mL	・毒性所見なし	・毒性所見なし

## ② 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた強制経口（原体：0、5、30 及び 160 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。なお、0 及び 160mg/kg 体重/日群については、さらに一群雌雄各 4 匹を追加して投与終了後、28 日間の回復期間を設けて回復性について観察した。各投与群において認められた毒性所見は表 15 のとおりである。

臓器重量では、160 mg/kg 体重/日投与群の雄で投与期間終了時に観察された肝臓相対重量の増加は、回復期間終了時には認められなかった。しかし、160 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で観察された甲状腺の絶対重量、相対重量（対体重比及び対脳重量比）の増加は、回復期間終了時にも認められた。

本試験において、160 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で甲状腺重量の増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 30 mg/kg 体重/日と考えられた。

表 15 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
160 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・網赤血球数、PLT、MCV の高値、MCHC の低値</li> <li>・総ビリルビン、T.cho、TG、PL、TP 及び Glob の高値、GLDH、ALT の低値</li> <li>・絶対及び相対重量（甲状腺）並びに肝臓相対重量の増加</li> <li>・甲状腺の濾胞上皮細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・網赤血球数、PLT、MCV の高値、MCHC の低値</li> <li>・PL の高値</li> <li>・絶対及び相対重量（甲状腺）の増加</li> <li>・甲状腺の濾胞上皮細胞肥大</li> </ul>
30 mg/kg 体重/日以下	・毒性所見なし	・毒性所見なし

## ③ 90 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、50、300 及び 1,800 □g/mL：平均検体摂取量は表 16 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。各投与群において認められた毒性所見は表 17 のとおりである。

表 16 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与量(μg/mL)		50	300	1,800
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7.4	45.0	272.5
	雌	9.8	59.2	344.4

血液学的検査では、300 μg/mL 投与群の雌雄で好中球数の高値が認められたが、その他の白血球分画及び白血球数への影響が認められなかったため、毒性学的意義は低いものと考えられた。

臓器重量では、1,800 μg/mL 投与群の雄で精巣上体実重量及び肺実重量の高値、1,800 μg/mL 投与群の雌で脳重量の低値が認められたが、病理組織学的検査では特段影響が認められなかったことから、毒性学的意義は低いものと考えられた。

病理組織学的検査では、50 μg/mL 投与群の雄で小葉中心性の肝細胞肥大が認められたが、肝臓重量に影響はなく、血液生化学的検査でも肝臓のパラメーターに異常値が認められなかったことから、毒性学的意義は低いものと考えられた。

本試験において、300 μg/mL 投与群の雌雄で肝臓重量の増加、肝細胞肥大等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 50 μg/mL(雄：7.4 mg/kg 体重/日、雌：9.8 mg/kg 体重/日)であると考えられた。

表 17 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
1,800 μg/mL	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Ht、Hb、RBC、MCHC、PLT の低値、WBC、好中球数、リンパ球数、好塩基球数、単球数の高値</li> <li>・ ALP、ALT、AST、TP、Alb、A/G 比、カルシウム、カリウムの高値、T.cho の低値</li> <li>・ 絶対及び相対重量 (肝臓及び脾臓) の増加</li> <li>・ 肝臓の肥大及び暗調化</li> <li>・ 肝細胞肥大、胆汁栓、クッパー細胞の色素沈着、肝細胞アポトーシス、卵円形細胞増生、細胞分裂活性亢進</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Ht、Hb、RBC、MCHC、PLT の低値、WBC、好中球数、リンパ球数、好塩基球数、単球数、大型非染色球数の高値</li> <li>・ ALP、ALT、AST、gGT、TP、Alb、A/G 比カルシウム、クレアチニン、総ビリルビンの高値、TG の低値</li> <li>・ 絶対及び相対重量 (肝臓) の増加並びに絶対及び相対重量 (卵巣) の減少</li> <li>・ 肝臓の肥大及び暗調化、卵巣<sup>のう</sup>嚢胞の減少</li> <li>・ 肝細胞肥大、胆汁栓、クッパー細胞の色素沈着、肝細胞アポトーシス、卵円形細胞増生、細胞分裂活性亢進</li> </ul>
300 μg/mL	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ カリウムの高値</li> <li>・ 絶対及び相対重量 (肝臓) の増加</li> <li>・ 肝臓の暗調化</li> <li>・ 小葉中心性の肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 絶対及び相対重量 (肝臓) の増加</li> <li>・ 肝細胞肥大</li> </ul>
50 μg/mL	・ 毒性所見なし	・ 毒性所見なし

#### ④ 28 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 5 匹) を用いた経皮 (原体：0、100、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日) 投与による 28 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。なお、対照群及び 1,000mg/kg 体重/日投与群については、投与終了後、14 日間の回復期間が設けられた。各投与群において認められた毒性所見は表 18 のとおりである。

血液生化学的検査では、100 及び 500 mg/kg 体重/日の雌で AST の高値及び Glob の低値が認められたが、肝臓重量の変動はなく、病理組織学的検査においても特段影響は認められなかったため、毒性学的意義は低いものと考えられた。

臓器重量では、100 mg/kg 体重/日の雄で腎臓実重量の高値が認められたが、尿検査に特段影響はなく、血液生化学的検査及び病理組織学的検査において、腎臓への影響が特段認められなかったことから、毒性学的意義は低いものと考えられた。

本試験において、500 mg/kg 体重/日の雄で T.cho、PL 及び Glob の低値等、500 mg/kg 体重/日の雌で Alb 及び A/G 比の高値が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 100mg/kg 体重/日と考えられた。

表 18 28 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Hb、Ht、大型非染色球数の低値、網赤血球数、単球数、APTT の高値</li> <li>・ 総ビリルビン、T.cho、PL、Glob の低値、ナトリウム、A/G 比の高値</li> <li>・ 尿中ケトンの増加</li> <li>・ 絶対重量及び相対重量（肝臓及び腎臓）の増加</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Hb、MCHC、HDW の低値、APTT の高値</li> <li>・ AST、Alb、A/G 比の高値、Glob の低値</li> <li>・ 相対重量（肝臓及び腎臓）の増加並びに脾臓絶対重量の減少</li> </ul>
500 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ T.cho、PL、Glob の低値</li> <li>・ 尿中ケトンの増加</li> <li>・ 腎臓絶対重量の増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ APTT の高値</li> <li>・ Alb、A/G 比の高値</li> </ul>
100 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 毒性所見なし</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 毒性所見なし</li> </ul>

#### (5) 慢性毒性試験及び発がん性試験

メタミホップ原体について、イヌを用いた 1 年間反復経口投与毒性試験、ラットを用いた 2 年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験及びマウスを用いた 18 ヶ月間発がん性試験が実施された。

##### ① 1 年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた強制経口（原体：0、1、10 及び 100 mg/kg 体重/日）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。なお、対照群及び最高用量群については、投与期間終了後に 8 週間の回復期間が設けられた。各投与群において認められた毒性所見は表 19 のとおりである。

本試験において、100 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で肝臓重量の増加、びまん性肝細胞肥大等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 10 mg/kg 体重/日と考えられた。

表 19 1 年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
100 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ RBC、Hb、MCHC の低値、MCV、網赤血球数、PLT の高値</li> <li>・ 総ビリルビン、T.cho、TG、AST、PL、Glob の高値、Glu、ALT の低値</li> <li>・ 絶対重量及び相対重量（脾臓及び肝臓）の増加</li> <li>・ びまん性肝細胞肥大、脾臓の鬱血、びまん性濾胞細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ MCHC の低値、MCV、網赤血球数、PLT、WBC、リンパ球数、APTT の高値</li> <li>・ 総ビリルビン、T.cho、TG、ALP、PL の高値、Glu の低値</li> <li>・ 絶対重量及び相対重量（甲状腺及び肝臓）、卵巣相対重量の増加</li> <li>・ びまん性肝細胞肥大、肝細胞グリコーゲン沈着、びまん性濾胞細胞肥大</li> </ul>
10 mg/kg 体重/日以下	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 毒性所見なし</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 毒性所見なし</li> </ul>

## ② 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

Wistar ラット（1 年間投与群：一群雌雄各 20 匹；2 年間投与群：一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、10、100、750 ppm：平均検体摂取量は表 20 参照）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。各投与群において認められた毒性所見は表 21、卵巣顆粒膜細胞過形成及び顆粒膜細胞腫の発生頻度は表 22 のとおりである。

表 20 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与量(ppm)		10	100	750
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.42	4.18	34.6
	雌	0.52	5.17	41.8

雌 10ppm 群において、投与 59 週まで持続性の有意な体重増加抑制が観察されたが、軽微であり、いずれの時期においても 5%を超える抑制ではなかったことから投与による毒性影響であるとは考えられなかった。

血液学的検査では、750 ppm 投与群の雌で PT の高値が認められたが、用量依存性はなく、雄では低値となっていることから、毒性学的意義は低いものと考えられた。また、10 ppm 以上の投与群の雄でリンパ球数の高値が認められたが、13 週のみの一過性的な変化であることから、毒性学的意義は低いものと考えられた。

血液生化学的検査では、10 ppm 及び 100 ppm 投与群の雄で TG の高値が 13 週時のみ認められたが、一過性で、脂質関連の検査項目が変動していないことから、毒性学的に意義のある変化ではないと考えられた。また、100 ppm 投与群の雄で AST の高値が認められたが、肝臓への影響を示唆するその他のパラメーターや肝臓重量の変化がなく、病理組織学的検査でも関連する変化も認められなかったことから、毒性学的に意義のある変化ではないと考えられた。

臓器重量では、750 ppm 投与群の雌雄で脳重量の増加、心臓重量及び脾臓重量の減少が認められたが、病理組織学的検査でこれらの臓器への投与に関連する変化が認められなかったことから、毒性学的に意義のある変化ではないと考えられた。

肉眼的病理検査では、750 ppm 投与群の雄に肺の結節性病変の増加が認められたが、病理組織学的検査において対応する病変が認められなかったことから、毒性学的に意義のあ

る変化ではないと考えられた。

投与に関連した腫瘍性病変の増加が認められた。750 ppm 投与群の雌において卵巣の良性顆粒膜細胞腫が有意に増加し、前腫瘍性病変である顆粒膜過形成も同群も有意に増加した。

本試験において、100 ppm 投与群の総ビリルビンの低値、腎盂鉍質沈着等が認められたことから、無毒性量は雌雄ともに 10 ppm (雄：0.42 mg/kg 体重/日、雌：0.52 mg/kg 体重/日) と考えられた。

表 21 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
750 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ RBC、PLT、HDW、PT、Hb、Ht、MCHC の低値、MCV、MCH、APTT、RDW、網赤血球数の高値</li> <li>・ 総ビリルビン、T.cho、PL、GLDH、カルシウム、TP、Glob の低値、BUN、クレアチニン、TG、AST、ALP、無機リン、Alb、A/G 比の高値、</li> <li>・ pH、尿タンパク質、ケトン、ウロビリノーゲン、ビリルビンの高値</li> <li>・ 絶対重量及び相対重量の増加 (肝臓及び腎臓)</li> <li>・ 精嚢の小型化</li> <li>・ 肝臓小葉中心性肝細胞肥大、炎症細胞集簇の増加、腎盂上皮過形成、腎鉍質沈着、腎毛細血管拡張症、腎リポフスチン沈着、副腎束状帯びまん性肥大及び限局性肥大、前立腺上皮萎縮、精嚢コロイド減少、精嚢上皮萎縮</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ Glu、RBC、Hb、Ht、MCHC の低値、MCV、RDW、網赤血球数、リンパ球数の高値</li> <li>・ 総ビリルビン、GLDH、Glob の低値、BUN、TG、AST、ALP、無機リン、CK、A/G 比の高値、</li> <li>・ pH、尿タンパク質、ケトン、ウロビリノーゲン、ビリルビンの高値</li> <li>・ 相対重量増加 (肝臓及び腎臓)、絶対重量及び相対重量減少 (副腎)</li> <li>・ 卵巣の結節及び漿液性嚢胞、子宮の肥厚、副腎の病変</li> <li>・ 肝臓小葉中心性肝細胞肥大、腎盂上皮過形成、腎鉍質沈着、腎毛細血管拡張症、腎リポフスチン沈着、副腎球状帯限局性肥大、甲状腺嚢胞肥大、卵巣顆粒膜細胞過形成、子宮頸部粘膜肥厚</li> </ul>
100 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ RBC、Ht の低値、MCV、MCH、APTT、網赤血球数の高値</li> <li>・ 総ビリルビン、GLDH の低値、クレアチニンの高値</li> <li>・ ケトン、ビリルビンの高値</li> <li>・ 腎臓絶対重量の増加</li> <li>・ 精嚢の小型化</li> <li>・ 腎盂鉍質沈着、副腎の束状帯びまん性肥大、精嚢コロイド減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 総ビリルビンの低値、AST の高値</li> <li>・ 副腎絶対重量及び相対重量の減少</li> <li>・ 腎盂鉍質沈着</li> </ul>
10 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 毒性所見なし</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 毒性所見なし</li> </ul>

表 22 卵巣顆粒膜細胞過形成及び顆粒膜細胞腫の発生頻度

群 (ppm)	0	10	100	750
検索動物数	50	50	50	50
顆粒膜細胞過形成	8	5	13	24**
顆粒膜細胞腫	0	1	3	15***

Fisher's exact test \*\*, p<0.01, \*\*\*, p<0.001,



## ③ 18 ヶ月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、50、300 及び 1,800 ppm : 平均検体摂取量は表 23 参照) 投与による 18 ヶ月間発がん性試験が実施された。各投与群において認められた毒性所見は表 24、肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度は表 25 のとおりである。

表 23 18 ヶ月間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与量(ppm)		50	300	1,800
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	5.64	35.4	236
	雌	7.91	48.3	297

臓器重量では、1,800 ppm 投与群の雄で腎臓重量の高値及び精巣上体重量の低値、1,800 ppm 投与群の雌で脳重量の低値、300 ppm 投与群の雌で腎臓重量の増加が認められたが、病理組織学的検査で特段影響が認められなかったことから、毒性学的意義は低いものと考えられた。

肉眼的病理検査においては、1,800 ppm 投与群の雄で外涙腺病巣が認められたが、病理組織学的検査で特段影響が認められなかったことから、毒性学的意義は低いものと考えられた。

病理組織学的検査において、腫瘍性病変として、1,800 ppm 投与群の雌雄で肝細胞腺腫及び肝細胞<sup>がん</sup>癌が認められた。各種変異原性試験において陰性の結果が得られたことから、本試験で認められた肝細胞腫瘍は直接的な遺伝毒性メカニズムによるものとする根拠はなく、本剤の評価にあたり閾値を設定することは可能と考えられた。

また、本剤の肝臓に対する影響を調べるため、肝臓中のペルオキシゾーム増生及び肝細胞増殖性に関する検討試験が別途実施され、ペルオキシゾームの増生及び肝細胞の増殖を誘発させることが認められた。

げっ歯類では、ペルオキシゾーム増生が DNA 合成の誘導、アポトーシスの抑制等により、肝細胞腫瘍を発現するとされている<sup>1</sup>。一方、ヒトでは肝細胞中のペルオキシゾーム増生がまれにしか起こらないと言われている<sup>2</sup>。従って本剤投与によって認められた肝細胞腫瘍の増加は、ペルオキシゾームの増生が関連している可能性が考えられた。また肝腫瘍発がん機序がげっ歯類特異的である可能性が高いことから、ヒトへの外挿性は低いものと考えられた。

本試験において、300 ppm の雌雄で肝臓重量の高値、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大及び色素沈着等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 50 ppm (雄 : 5.64 mg/kg 体重/日、雌 : 7.91 mg/kg 体重/日) であると考えられた。

<sup>1</sup> Susan C. Haswell, Douglas A. Wesr, Kine Olsen and Ruth A. Roberts :Role of hepatic non-parenchymal cells in the response of rat hepatocytes to the peroxisome proliferator nafenopin *in vitro* : Carcinogenesis, 21, 2159-2165 (2000)

<sup>2</sup> Ammerschlaeger M., Beigel J., Klein K.U., and Mueller S.O. :Characterization of the Species-Specificity of Peroxisome Proliferators in Rat and Human Hepatocytes :Toxicological Sci. 78:229-240 (2004)

表 24 18 ヶ月間発がん性試験 (マウス) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,800 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重、摂餌量、死亡率の高値</li> <li>・RBC、好酸球数の低値、単球数、好塩基球数の高値</li> <li>・絶対重量及び相対重量増加 (肝臓、心臓及び副腎)</li> <li>・心臓の結節及び肥厚、肝臓の肥大、結節及び肥厚、甲状腺肥厚</li> <li>・盲腸、結腸、膵臓、下顎唾液腺及び舌下唾液腺のアミロイド症、心房血栓症、肺胞組織球症、小葉中心性肝細胞肥大、リンパ系細胞浸潤、肝ペリオシス、色素沈着、変異細胞巢 (好塩基性、明細胞性及び好酸性) 増加、びまん性肝細胞脂肪化、単細胞性肝細胞壊死</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重、摂餌量、死亡率の高値</li> <li>・RBC、好酸球数、好塩基球数の低値、好中球数及び単球数の高値</li> <li>・絶対重量及び相対重量増加 (肝臓及び心臓)</li> <li>・心臓の結節及び肥厚、肝臓の肥厚、結節及び結節性肥厚、甲状腺肥厚</li> <li>・盲腸、結腸、十二指腸、心臓、空腸、下顎リンパ節、卵巣、膵臓、下顎唾液腺、舌下唾液腺、脾臓、胃、甲状腺、子宮及び子宮頸部のアミロイド症、心房血栓症、肺胞組織球症、小葉中心性肝細胞肥大、リンパ系細胞浸潤、肝ペリオシス、色素沈着、変異細胞巢 (好塩基性、明細胞性及び好酸性) 増加</li> </ul>
300 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・絶対重量及び相対重量増加 (肝臓)</li> <li>・甲状腺肥厚</li> <li>・肝臓の小葉中心性肝細胞肥大、リンパ系細胞浸潤及び色素沈着</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重の高値</li> <li>・RBC の低値</li> <li>・肝臓相対重量の増加</li> <li>・肝臓肥厚</li> <li>・心臓のアミロイド症、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大及び色素沈着</li> </ul>
50 ppm	・毒性所見なし	・毒性所見なし

表 25 肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度

群 (ppm)	0		50		300		1,800	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
性別								
検索動物数	49	48	50	50	50	48	46	48
肝細胞腺腫	4	0	3	0	6	1	23**	18**
肝細胞癌	2	0	5	0	6	1	24**	30**

Fisher's exact test \*, p<0.05, \*\*, p<0.01,

## (6) 生殖発生毒性試験

メタミホップ原体について、ラットを用いた 2 世代繁殖試験並びにラット及びウサギを用いた催奇形性試験が実施された。

### ① 2 世代繁殖試験 (ラット)

Wistar ラット (P、F1: 一群雌雄各 24 匹) を用いた混餌 (原体: 0、25、100 及び 400 ppm: 平均検体摂取量は表 26 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。各投与群において認められた毒性所見は表 27 のとおりである。

表 26 2 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与量(ppm)			25	100	400	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	生育期	1.7	7.1	28.4
			交配後	1.4	5.4	22.7
		雌	生育期	2.1	8.4	33.5
			妊娠期	1.7	7.0	27.4
			哺乳期	3.9	15.2	64.3
	F <sub>1</sub> 世代	雄	生育期	2.0	8.0	33.6
			交配後	1.4	5.7	23.6
		雌	生育期	2.2	8.9	36.0
			妊娠期	1.7	6.5	25.9
			哺乳期	4.1	15.5	62.0

臓器重量では、P 世代の親動物において、400 ppm 投与群の雄で脳重量の増加、25 ppm 投与群の雌雄で腎臓重量の増加、F<sub>1</sub> 世代の親動物において、400 ppm 投与群の雄で精巣重量の減少、雌で卵巣重量の増加が認められたが、病理組織学的検査でいずれも特段影響が認められなかったことから、毒性学的意義は低いものと考えられた。

肝グリコーゲン沈着の低値が、F<sub>2</sub> 児動物において 400ppm 投与群の雌雄、100ppm 投与群の雌で認められたが、肝毒性を示す他の指標に変動がみられていないことから、本所見の毒性学的意義は低いと結論した。

病理組織学的検査では、P 世代の親動物において 400ppm 投与群の雌雄で、F<sub>1</sub> 世代の親動物において 400ppm 投与群の雌雄で、100 ppm 及び 25 ppm 投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大が認められたが、より長期に投与されたラットを用いた 2 年間反復経口投与慢性毒性/発がん性併合試験において、100 ppm 投与群 (4.18mg/kg 体重/日) の雄で認められた肝細胞肥大は対照群と有意差がなく、肝臓への影響を示唆するパラメーターに特段変動は認められなかった。本試験における 100ppm 以下の投与群ではいずれの世代においても肝重量の増加がみられていないこと、肝毒性を示すパラメーターに変動がみられていないことから、100ppm 以下の投与群でみられた小葉中心性肝細胞肥大は毒性影響ではないと考えられた。また、親動物の 400ppm 投与群において原始卵胞の減少が認められるが、変異原性陰性の背景の中で、この所見のリスクに及ぶ影響は特定できないと考えられた。

本試験において、親動物では 100 ppm 投与群の雌雄で腎臓重量の増加等、児動物では 100 ppm 投与群の雌雄で脾臓重量の減少等が認められたことから、無毒性量は親動物、児動物で雌雄ともに 25 ppm (P: 雄 1.4 mg/kg 体重/日、雌 1.7 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub>: 雄 1.4 mg/kg 体重/日、雌 1.7 mg/kg 体重/日) と考えられた。また、100 ppm 投与群において着床数の低値が認められたことから、繁殖能に対する無毒性量は 25 ppm と考えられた。

表 27 2 世代繁殖試験 (ラット) で認められた毒性所見

	投与群	親動物 : P 児動物 : F <sub>1</sub>		親動物 : F <sub>1</sub> 児動物 : F <sub>2</sub>	
		雄	雌	雄	雌
親動物	400 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>絶対重量及び相対重量増加 (肝臓及び腎臓)</li> <li>小葉中心性肝細胞肥大、好塩基性尿細管</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制</li> <li>絶対重量及び相対重量増加 (肝臓及び腎臓)</li> <li>小葉中心性肝細胞肥大、移行上皮過形成、腎盂鉍質沈着</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制</li> <li>絶対重量及び相対重量増加 (肝臓及び腎臓)</li> <li>肝臓肥大</li> <li>小葉中心性肝細胞肥大、腎盂結石、腎盂拡張、腎乳頭尿細管拡張、移行上皮過形成、腎盂鉍質沈着、腎乳頭尿細管鉍質沈着</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制</li> <li>摂餌量の低値</li> <li>肝臓相対重量、絶対重量及び相対重量 (腎臓) の増加</li> <li>小葉中心性肝細胞肥大、腎盂拡張、腎乳頭尿細管拡張、移行上皮過形成、腎乳頭尿細管鉍質沈着</li> <li>原始卵胞数、着床数の低値</li> </ul>
	100 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>毒性所見なし</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>腎臓絶対重量及び相対重量の増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>腎臓絶対重量及び相対重量の増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>着床数の低値</li> </ul>
	25 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>毒性所見なし</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>毒性所見なし</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>毒性所見なし</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>毒性所見なし</li> </ul>
児動物	400 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制</li> <li>絶対重量及び相対重量減少 (胸腺及び脾臓)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制</li> <li>絶対重量及び相対重量 (胸腺及び脾臓)、子宮絶対重量の減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>平均出生児数の低値</li> <li>体重増加抑制</li> <li>絶対重量及び相対重量減少 (胸腺及び脾臓)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>平均出生児数の低値</li> <li>体重増加抑制</li> <li>絶対重量及び相対重量減少 (胸腺、脾臓及び子宮)</li> <li>肝臓髓外造血の低値</li> </ul>
	100 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>絶対重量及び相対重量減少 (脾臓)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>脾臓相対重量の減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>毒性所見なし</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>脾臓相対重量の低値</li> </ul>
	25 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>毒性所見なし</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>毒性所見なし</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>毒性所見なし</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>毒性所見なし</li> </ul>

## ② 催奇形性試験 (ラット) (A)

Wistar ラット (一群雌 22 匹) の妊娠 6~20 日までの 15 日間、強制経口 (原体 : 0、40、120 及び 360 mg/kg 体重/日) 投与した催奇形性試験が実施された。各投与群において認められた毒性所見は表 28 のとおりである。

360 mg/kg 体重/日投与群で骨格変異である波状肋骨<sup>ろっ</sup>を示す胎児が増加したが、対照群にも高率に認められたことから本剤の影響ではないと判断した。また、同投与群で左臍動脈の発現頻度が上昇したが、背景値の範囲内であったことから投与の影響ではないと考えられた。

本試験において、母動物では 360 mg/kg 体重/日投与群で体重増加の抑制及び摂餌量の減少、胎児では 40 mg/kg 体重/日投与群で体重の低値及び骨化遅延が認められたことから、無毒性量は母動物で 120 mg/kg 体重/日、胎児で 40 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。催奇形性は認められなかった。

表 28 催奇形性試験 (ラット) (A) で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
360 mg/kg 体重/日	・ 摂餌量の減少 ・ 体重増加抑制	・ 体重の低値 ・ 骨化遅延
120 mg/kg 体重/日	・ 毒性所見なし	・ 体重の低値 ・ 骨化遅延
40 mg/kg 体重/日		・ 体重の低値 ・ 骨化遅延

## ③ 催奇形性試験 (ラット) (B)

催奇形性試験 (ラット) (A) において胎児に対する無毒性量が得られなかったことから、投与量を下げ、本試験を実施した。

Wistar ラット (一群雌 22 匹) の妊娠 6~20 日までの 15 日間、強制経口 (原体 : 0、10 及び 120 mg/kg 体重/日) 投与した催奇形性試験が実施された。各投与群において認められた毒性所見は表 29 のとおりである。

120 mg/kg 体重/日投与群において胎児体重の低値が認められた。10 mg/kg 体重/日以上での投与で胎児の骨化遅延が認められたが、10 mg/kg 体重/日投与群では胎児体重の低値は認められておらず、さらに未骨化の発現頻度はいずれも背景値の範囲内であることから投与の影響ではないと判断した。

本試験において、母動物では 10 mg/kg 体重/日の投与群で肝臓及び腎臓重量の増加、胎児では 120 mg/kg 体重/日投与群で体重の低値及び骨化遅延が認められたことから、無毒性量は母動物で 10 mg/kg 体重/日未満、胎児で 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。

表 29 催奇形性試験 (ラット) (B) で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
120 mg/kg 体重/日	・ 絶対重量及び相対重量 (肝臓及び腎臓)、脾臓相対重量の増加	・ 体重の低値 ・ 骨化遅延 ・ 肺葉の部分癒合
10 mg/kg 体重/日	・ 絶対重量及び相対重量増加 (肝臓及び腎臓)	・ 毒性所見なし

## ④ 催奇形性試験 (ウサギ)

SPF ウサギ (1 群雌 20 匹) の妊娠 6~27 日までの 22 日間、強制経口 (原体 : 0、30、90 及び 180 mg/kg 体重/日) 投与した催奇形性試験が実施された。各投与群において認められた毒性所見は表 30 のとおりである。

90 mg/kg 体重/日以上での投与群で左右前肢第 5 指中節骨の不完全骨化が認められたが、発現頻度は背景値の範囲内であったことから毒性ではないと判断した。

本試験において、母動物では 180 mg/kg 体重/日投与群で摂餌量の減少、胎児では 180 mg/kg 体重/日投与群で体重の低値、骨化遅延等が認められたことから、無毒性量は母動物、胎児ともに 90 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性は認められなかった。

表 30 催奇形性試験(ウサギ)で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
180 mg/kg 体重/日	・ 摂餌量の減少	・ 体重の低値 ・ 骨化遅延
90 mg/kg 体重/日以下	・ 毒性所見なし	・ 毒性所見なし

## (7) 遺伝毒性試験(農薬抄録:T-197~T-207)

メタミホップ原体について、細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を用いた前進突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験及びマウス骨髄細胞を用いた *in vivo* 小核試験が実施された。本試験の結果は表 31 のとおりである。すべての試験において、代謝活性化の有無にかかわらず陰性であったことから、メタミホップには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。

表 31 メタミホップの遺伝毒性試験概要

試験の種類	供試動物・細菌	処理濃度・投与量	結果	GLP・実施年
復帰突然変異試験 ( <i>in vitro</i> )	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> /pKM101 株)	5~5,000 µg/plate (+/- S9 Mix)	陰性	GLP 2002 年
前進突然変異試験 ( <i>in vitro</i> )	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK <sup>+/+</sup> )	7.8~500 µg/mL (+/- S9 Mix、処理時間 3 時間)	陰性	GLP 2003 年
		10~80 µg/mL (- S9 Mix、処理時間 24 時間) 7.8~600 µg/mL (+S9 Mix、処理時間 3 時間)	陰性	
染色体異常試験 ( <i>in vitro</i> )	ヒトリンパ球	40~120 µg/mL (- S9 Mix、処理時間 3 時間) 39.06~156.25 µg/mL (+S9 Mix、処理時間 3 時間)	陰性	GLP 2003 年
		20~80 µg/mL (- S9 Mix、処理時間 19 時間) 125~200 µg/mL (+S9 Mix、処理時間 3 時間)	陰性	
小核試験 ( <i>in vivo</i> )	ICR マウス(骨髄細胞) (一群雄 7 匹)	500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重(単回経口投与)	陰性	GLP 2003 年

S9 Mix: ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系

## (8) その他の試験

メタミホップのマウスを用いた 78 週間発がん性試験(投与量:0、50、300 及び 1,800ppm)において、1,800ppm 投与群の雌雄で肝細胞腺腫及び肝細胞癌が認められたことから、メタミホップの肝臓に対する影響を検討するため、試験①~④が実施された。また、メタミホップの光学異性体である(S)-メタミホップとメタミホップの毒性影響の差異を検討するため、試験⑤及び⑥が実施された。

## ① 肝臓中のペルオキシゾームの増生検討試験(マウス)

ICR マウス(一群雌各 3 匹)にメタミホップ(原体:0 及び 500 mg/kg 体重/日)を 14 日間強制経口投与し、肝臓中ペルオキシゾームに関する検討が行われた。病理組織学的検

査において、500 mg/kg 体重/日投与群で肝臓中のペルオキシゾームの増生が認められた。

## ② 肝細胞増殖性検討試験 (マウス)

ICR マウス (雄: 一群各 3 匹、雌: 一群各 4 匹) にメタミホップ (原体: 0、50 及び 500 mg/kg 体重/日) を 14 日間強制経口投与し、肝細胞増殖性に関する検討が行われた。病理組織学的検査において、500 mg/kg 体重/日投与群の雌雄及び 50 mg/kg 体重/日投与群の雌で肝臓中の BrdU 染色及び PCNA 染色陽性細胞数の高値が認められ、肝細胞の増殖が確認された。

## ③ 肝臓中のペルオキシゾームの増生検討試験 (ラット)

SD ラット (一群雌各 3 匹) にメタミホップ (原体: 0 及び 500 mg/kg 体重/日) を 16 週間強制経口投与し、肝臓中ペルオキシゾームに関する検討が行われた。病理組織学的検査において、500 mg/kg 体重/日投与群で肝臓中のペルオキシゾームの増生が認められた。

## ④ 肝臓中ペルオキシゾームのアシル CoA 酸化酵素活性に関する検討試験 (ラット)

SD ラット (一群雌各 4~5 匹) にメタミホップ (原体: 0 及び 500 mg/kg 体重/日) を 4、8 及び 13 週間強制経口投与し、ペルオキシゾームのアシル CoA 酸化酵素活性に関する検討が行われた。500 mg/kg 体重/日投与群で肝臓中ペルオキシゾームのアシル CoA 酸化酵素活性の高値が認められた。

## ⑤ (S)-メタミホップの急性経口毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌各 3 匹) に(S)-メタミホップを強制経口 (原体: 2,000 mg/kg 体重) 投与した急性経口毒性試験が実施された。観察期間 (14 日間) を通じて死亡例は認められず、一般状態にも変化は認められなかった。また、体重推移及び肉眼的病理検査でも異常は認められなかった。

## ⑥ (S)-メタミホップの復帰突然変異試験

(S)-メタミホップ原体について、細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。本試験の結果は表 32 のとおりである。本試験において、代謝活性化の有無にかかわらず陰性であったことから、(S)-メタミホップには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。

表 32 (S)-メタミホップの遺伝毒性試験概要

試験の種類	供試細菌	処理濃度・投与量	結果	GLP・実施年
復帰突然変異試験 ( <i>in vitro</i> )	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> /pKM101 株)	313~5,000 µg/plate (+/- S9 Mix)	陰性	GLP 2009 年

S9 Mix: ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系

### Ⅲ. 総合評価

<sup>14</sup>C で標識したメタミホップのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたメタミホップは速やかに吸収され、血中濃度推移に性差は認められなかった。排泄は速やかで、F-標識体では 76%TAR 以上が尿中に排泄された。一方、C-標識体では尿中排泄が 39%TAR であり、F-標識体に比べて尿中排泄が少なかった。体内では消化管、腎臓、脂肪及び肝臓に多く分布したが、その後速やかに減少し、試験終了時点（雄 168 時間後、雌 96 時間後）では組織中放射能濃度はほぼ消失した。組織残留性及び組織蓄積性は認められなかった。主要代謝物は、尿中では代謝物 K (Met.1)、代謝物 M (Met.2)、代謝物 Q (Met.7) 及び代謝物 R (Met.6)、糞中では代謝物 N (FPA) であり、親化合物の尿中及び糞中の存在量は少量（尿中では検出されず、糞中では 1.68%TAR 以下）であった。主代謝経路は、メタミホップの N-(2-フルオロフェニル)プロパナミドのアニリド結合の開裂及び 6-クロロ-2-ベンゾオキサゾール環とフェノキシ環の結合部分の開裂であると考えられた。

各種毒性試験結果から、メタミホップ投与による影響は、主に血液系、肝臓、腎臓及び甲状腺に認められた。催奇形性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、ラットの卵巣顆粒膜細胞腫及びマウスの雌雄で肝細胞腺腫及び肝細胞癌が認められたが、実施された遺伝毒性試験の結果からは、直接的な遺伝毒性メカニズムによるものとする根拠はなく、本剤の評価にあたり閾値を設定することは可能と考えられた。また、メタミホップ投与によって認められた肝細胞腫瘍は、げっ歯類に特有なペルオキシゾームの増生に関連して発現したことが示唆されたことから、ヒトへの影響は少ないと考えられた。

各種試験結果から、ばく露評価対象物質をメタミホップ（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量、最小毒性量及び最小毒性量で認められた所見を表 33 に示す。

表 33 各試験における無毒性量、最小毒性量及び最小毒性量で認められた所見

動物種	試験	無毒性量・(最小毒性量) (mg/kg 体重/日) 最小毒性量で認められた所見
ラット	90 日間亜急性毒性試験	雄：1.7 (8.5) 雌：2.0 (9.6)  雄： <ul style="list-style-type: none"> <li>・ Hb の低値</li> <li>・ BUN の高値、ビリルビンの低値</li> <li>・ 尿タンパクの高値</li> </ul> 雌： <ul style="list-style-type: none"> <li>・ Ht、Hb、RBC の低値</li> <li>・ BUN、クレアチニンの高値</li> </ul>
ラット	28 日間亜急性経皮毒性試験	雄：100 (500) 雌：100 (500)  雄： <ul style="list-style-type: none"> <li>・ T.cho、PL、Glob の低値</li> <li>・ 尿中ケトンの増加</li> <li>・ 腎臓絶対重量の増加</li> </ul> 雌： <ul style="list-style-type: none"> <li>・ APTT の高値</li> <li>・ Alb 及び A/G 比の高値</li> </ul>



動物種	試験	無毒性量・(最小毒性量) (mg/kg 体重/日) 最小毒性量で認められた所見
ラット	2 年間慢性毒性/発がん性併合試験	雄：0.42 (4.18) 雌：0.52 (5.17)  雄： ・RBC、Ht の低値、MCV、MCH、APTT、網赤血球数の高値 ・総ビリルビン、GLDH の低値、クレアチニン高値 ・ケトン、ビリルビンの高値 ・腎臓絶対重量の増加 ・精囊の小型化 ・腎盂鉍質沈着、副腎の束状帯びまん性肥大、精囊コロイド減少 雌： ・体重増加抑制 ・総ビリルビンの低値、AST の高値 ・絶対重量及び相対重量減少 (副腎) ・腎盂鉍質沈着
ラット	2 世代繁殖毒性試験	親動物 P 雄：5.4 (22.7) P 雌：1.7 (7.0) F <sub>1</sub> 雄：1.4 (5.7) F <sub>1</sub> 雌：1.7 (6.5) 児動物 P 雄：1.4 (5.4) P 雌：1.7 (7.0) F <sub>1</sub> 雄：5.7 (23.6) F <sub>1</sub> 雌：1.7 (6.5)  親動物： 雄：絶対重量及び相対重量増加 (腎臓) (F <sub>1</sub> ) 雌：絶対重量及び相対重量増加 (腎臓) (P) 児動物： 雄：絶対重量及び相対重量減少 (脾臓) (F <sub>1</sub> ) 雌：脾臓相対重量の減少 (F <sub>1</sub> 、F <sub>2</sub> ) 繁殖能：着床数の低値 (F <sub>1</sub> )
ラット	催奇形性試験 (A)	母動物：120 (360) 胎 児：— (40)  母動物： ・摂餌量の減少 ・体重増加抑制 胎 児： ・体重の低値 ・骨化遅延 (催奇形性は認められなかった)
ラット	催奇形性試験 (B)	母動物：— (10) 胎 児：10 (120)  母動物： ・絶対重量及び相対重量増加 (肝臓及び腎臓) 胎 児： ・体重の低値 ・骨化遅延 ・肺葉の部分癒合 (催奇形性は認められなかった)
マウス	90 日間亜急性毒性試験	雄：7.4 (45.0) 雌：9.8 (59.2)  雄： ・カリウムの高値 ・絶対重量及び相対重量増加 (肝臓) ・肝臓の暗調化 ・小葉中心性の肝細胞肥大 雌： ・絶対重量及び相対重量増加 (肝臓) ・肝細胞肥大

動物種	試験	無毒性量・(最小毒性量) (mg/kg 体重/日) 最小毒性量で認められた所見
マウス	18 ヶ月間発がん性試験	雄：5.64 (35.4) 雌：7.91 (48.3)  雄：・絶対重量及び相対重量増加 (肝臓) ・甲状腺肥厚 ・肝臓の小葉中心性肝細胞肥大、リンパ系細胞浸潤、色素沈着 雌：・体重の高値 ・RBC の低値 ・肝臓相対重量の増加 ・肝臓肥厚 ・心臓のアミロイド症、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大及び色素沈着
ウサギ	催奇形性試験	母動物：90 (180) 胎児：90 (180)  母動物：・摂餌量の減少 胎児：・体重の低値 ・骨化遅延 (催奇形性は認められなかった)
イヌ	90 日間亜急性毒性試験	雄：30 (160) 雌：30 (160)  雄：・網赤血球数、PLT、MCV の高値、MCHC の低値 ・総ビリルビン、T.cho、TG、PL、TP、Glob の高値、GLDH、ALT の低値 ・肝臓絶対重量並びに絶対重量及び相対重量 (甲状腺) の増加 ・甲状腺の濾胞上皮細胞肥大 雌：・網赤血球数、PLT、MCV の高値、MCHC の低値 ・PL の高値 ・絶対重量及び相対重量増加 (甲状腺) ・甲状腺の濾胞上皮細胞肥大
イヌ	1 年間慢性毒性試験	雄：10 (100) 雌：10 (100)  雄：・RBC、Hb、MCHC の低値、MCV、網赤血球数、PLT の高値 ・総ビリルビン、T.cho、TG、AST、PL、Glob の高値、Glu、ALT の低値 ・絶対重量及び相対重量増加 (脾臓及び肝臓) ・びまん性肝細胞肥大、脾臓の鬱血及びびまん性濾胞細胞肥大 雌：・MCHC の低値、MCV、網赤血球数、PLT、WBC、リンパ球数、APTT の高値、 ・総ビリルビン、T.cho、TG、ALP、PL の高値、Glu の低値 ・絶対重量及び相対重量 (甲状腺及び肝臓) 並びに卵巣相対重量の増加 ・びまん性肝細胞肥大、肝細胞グリコーゲン沈着、びまん性濾胞細胞肥大

ー 無毒性量は設定できなかった。

ラットを用いた催奇形性試験では母動物の肝重量増加に対しては、無毒性量を設定できなかった。しかし、より長期の投与によるラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験において無毒性量が得られていることから、ラットにおける無毒性量は 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量 0.42 mg/kg 体重/日とすることが妥当であると考えられた。

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/発がん性併合試験の

0.42 mg/kg 体重/日であったことから、当該試験を非食用一日摂取許容量（非食用 ADI）の根拠とすることが適切であると考えられる。

以上の結果を踏まえ、メタミホップに対する非食用 ADI を次のように評価する。

非食用 ADI	0.0042 mg/kg 体重/日
設定根拠試験	2 年間慢性毒性/発がん性併合試験
動物種	ラット
期間	2 年間
投与方法	混餌投与
無毒性量	0.42 mg/kg 体重/日
安全係数	100（種間 10、個体差 10）

## &lt;別紙 1&gt;代謝物/分解物等略号

記号	名称	化学名
A	メタミホップ	(R)-2-[4-(6-クロロ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イルオキシ)フェノキシ]-2'-フルオロ-N-メチルプロピオンアニリド
B	Met.5	(R)-2-[4-(6-クロロ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イルオキシ)フェノキシ]-2'-フルオロ-プロピオンアニリド
C	Metamifop isomer	(R)-2-[4-(5-クロロ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イルオキシ)フェノキシ]-2'-フルオロ-N-メチルプロピオンアニリド
D	Hydroxy Metamifop	(R)-2-[4-(6-ヒドロキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イルオキシ)フェノキシ]-2'-フルオロ-N-メチルプロピオンアニリド
E	Dechlorinated Metamifop	(R)-2-[4-(1,3-ベンゾオキサゾール-2-イルオキシ)フェノキシ]-2'-フルオロ-N-メチルプロピオンアニリド
F	HPFMMA	(R)-2-(4-ヒドロキシフェノキシ)-N-(2-フルオロフェニル)-N-メチルプロパンアミド
G	HPFMMA isomer	2-(2,5-ジヒドロキシフェニル)-N-(2-フルオロフェニル)-N-メチルプロパンアミド
H	HFMPA	2-ヒドロキシ-N-(2-フルオロフェニル)-N-メチルプロパンアミド
I	HFMPA peroxide	2-ヒドロキシペルオキシ-N-(2-フルオロフェニル)-N-メチルプロパンアミド
J	Met.3	N-(2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)アセタミド
K	Met.1	4-(アセチルアミノ)-3-フルオロフェニル-ヒドロゲンサルフェート
L	Met.4	4-(アセチルアミノ)-3-フルオロフェノキシグルクロニド
M	Met.2	4-アミノ-3-フルオロフェニル-ヒドロゲンサルフェート
N	FPA	(R)-2-[4-[(6-クロロ-2-ベンゾオキサゾリル)オキシ]フェノキシ]プロピオン酸
O	6-CBOP	4-[(6-クロロ-2-ベンゾオキサゾール-2-イル)オキシ]フェノール
P	6-CBO	6-クロロ-2-ベンゾオキサゾリノン
Q	Met.7	2-(アセチルアミノ)-3-[(6-クロロ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)チオ]プロパン酸
R	Met.6	クロロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-4-イル-ヒドロゲンサルフェート

## &lt;別紙 2&gt;検査値等略称

略 称	名 称
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミトランスフェラーゼ
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血中濃度曲線下面積
BrdU	ブロモデオキシウリジン
BUN	血液尿素窒素
C <sub>max</sub>	最高濃度
CK	クレアチニンキナーゼ
DT <sub>50</sub>	消失半減期
gGT	γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ
GLDH	グルタミン酸デヒドロゲナーゼ
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）
HDW	ヘモグロビン濃度分布幅
Ht	ヘマトクリット値
LC <sub>50</sub>	50%致死濃度
LD <sub>50</sub>	50%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
PCNA	増殖性細胞核抗原
PL	リン脂質
PLT	血小板数
ppm	parts per million
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
RDW	赤血球分布幅
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
T.cho	総コレステロール
TAR	総投与（処理）放射能
TG	中性脂肪
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
TP	総タンパク質
WBC	白血球数

< 参考資料 >

【審議の経緯】

- 平成 21 年 8 月 4 日 「メタミホップ」農薬登録申請 (新規: 芝)  
平成 22 年 7 月 21 日 非食用農作物専用農薬安全性評価検討会 (平成 22 年度第 1 回)  
平成 22 年 10 月 29 日 非食用農作物専用農薬安全性評価検討会 (平成 22 年度第 2 回)

【非食用農作物専用農薬安全性評価検討会委員名簿】

- 石井邦雄 北里大学薬学部教授  
井上 達 前 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長  
上路雅子 (社) 日本植物防疫協会技術顧問  
太田敏博 東京薬科大学生命科学部教授  
長尾哲二 近畿大学工学部生命科学科教授  
平塚 明 東京薬科大学薬学部長  
吉田 緑 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病理部第二室長  
鱈淵英機 大阪市立大学大学院医学研究科教授