

第二部 農薬評価書

メタム

目 次

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

5. 土壌残留試験.....	22
(1) 土壌残留試験①.....	22
(2) 土壌残留試験②.....	23
6. 作物残留試験.....	23
7. 一般薬理試験.....	23
8. 急性毒性試験.....	25
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	27
10. 亜急性毒性試験.....	28
(1) 90日間亜急性毒性試験（ラット）.....	28
(2) 90日間亜急性毒性試験（マウス）.....	28
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....	29
(1) 1年間慢性毒性試験（イヌ）.....	29
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）.....	30
(3) 18か月間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）.....	30
12. 生殖発生毒性試験.....	31
(1) 2世代繁殖試験（ラット）.....	31
(2) 発生毒性試験（ラット）.....	32
(3) 発生毒性試験（ウサギ）.....	33
13. 遺伝毒性試験.....	33
14. その他の試験.....	34
(1) 腺胃部粘膜上皮過形成の発生機序に関する検討.....	34
II-2. 安全性に係る試験の概要【メタムナトリウム塩】.....	35
1. 動物体内運命試験.....	35
(1) ラット①.....	35
(2) ラット②.....	38
2. 植物体内運命試験.....	40
(1) だいこん.....	40
(2) トマト.....	41
(3) はくさい.....	41
3. 土壌中運命試験.....	42
(1) 好氣的土壌中運命試験.....	42
(2) 好氣的/嫌氣的湛水土壌中運命試験.....	43
(3) 好氣的土壌中のDT ₅₀ （分解物C）.....	43
4. 水中運命試験.....	44
(1) 加水分解試験①.....	44
(2) 加水分解試験②.....	44
(3) 水中光分解試験①.....	44

(4) 水中光分解試験②	44
5. 土壌残留試験	45
6. 作物残留試験	46
7. 一般薬理試験	46
8. 急性毒性試験	48
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	50
10. 亜急性毒性試験	50
(1) 90日間亜急性毒性試験（ラット）	50
(2) 90日間亜急性毒性試験（マウス）	51
(3) 90日間亜急性毒性試験（イヌ）	52
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	52
(1) 1年間慢性毒性試験（イヌ）	52
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）	52
(3) 18か月間発がん性試験（マウス）	52
12. 生殖発生毒性試験	53
(1) 2世代繁殖試験（ラット）	53
(2) 発生毒性試験（ラット）①	54
(3) 発生毒性試験（ラット）②	54
(4) 発生毒性試験（ウサギ）①	55
(5) 発生毒性試験（ウサギ）②	55
13. 遺伝毒性試験	56
14. その他の試験	57
(1) 肝薬物代謝酵素活性の検討（マウス）	57
II-3. 安全性に係る試験の概要【メタムカリウム塩】	58
1. 動物体内運命試験	58
(1) 人工胃液中における分解比較試験	58
2. 土壌中運命試験	58
(1) 土壌中における分解比較試験	58
3. 急性毒性試験	58
4. 眼・皮膚に対する刺激性試験	59
5. 遺伝毒性試験	59
6. 国際機関における評価の概要	59
(1) EU (EFSA)	59
III-1. 食品健康影響評価【メタムアンモニウム塩】	60
III-2. 食品健康影響評価【メタムナトリウム塩及びメタムカリウム塩】	65

▪ 別紙 1 : 代謝物/分解物略称.....	71
▪ 別紙 2 : 検査値等略称.....	72
▪ 別紙 3-1 : 作物残留試験成績 (国内) 【メタムアンモニウム塩】	74
▪ 別紙 3-2 : 作物残留試験成績 (国内) 【メタムナトリウム塩】	76
▪ 参照.....	83

＜審議の経緯＞

－第1版関係－

- 1964年 5月 27日 初回農薬登録（メタムアンモニウム塩）
 1993年 12月 1日 初回農薬登録（メタムナトリウム塩）
 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照1）
 2013年 6月 11日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安0611第15号）、関係書類の接受（参照2～9）
 2013年 6月 17日 第478回食品安全委員会（要請事項説明）
 2014年 8月 22日 第38回農薬専門調査会評価第一部会
 2014年 9月 12日 第39回農薬専門調査会評価第一部会
 2014年 10月 29日 第40回農薬専門調査会評価第一部会
 2014年 11月 28日 第41回農薬専門調査会評価第一部会
 2015年 1月 21日 第118回農薬専門調査会幹事会
 2015年 2月 3日 第547回食品安全委員会（報告）
 2015年 2月 4日 から3月5日まで 国民からの意見・情報の募集
 2015年 3月 12日 第120回農薬専門調査会幹事会
 2015年 3月 17日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
 2015年 3月 24日 第554回食品安全委員会（報告）
 （同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照10）
 2017年 7月 18日 残留農薬基準値告示（参照11）

－第2版関係－

- 2019年 8月 27日 第754回食品安全委員会（審議）
 （同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照12）
 2020年 7月 14日 残留農薬基準値告示（参照13）

－第3版関係－

- 2023年 11月 21日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発健生1121第5号）（参照14）
 2023年 11月 28日 第922回食品安全委員会（要請事項説明）
 2024年 1月 30日 第927回食品安全委員会（審議）
 （1月31日付け厚生労働大臣へ通知）

＜食品安全委員会委員名簿＞

- | | |
|----------------|----------------|
| (2015年6月30日まで) | (2021年6月30日まで) |
| 熊谷 進（委員長） | 佐藤 洋（委員長） |
| 佐藤 洋（委員長代理） | 山本茂貴（委員長代理） |

山添 康（委員長代理）	川西 徹
三森国敏（委員長代理）	吉田 緑
石井克枝	香西みどり
上安平冽子	堀口逸子
村田容常	吉田 充

（2021 年 7 月 1 日から）

山本茂貴（委員長）	
浅野 哲（委員長代理	第一順位）
川西 徹（委員長代理	第二順位）
脇 昌子（委員長代理	第三順位）
香西みどり	
松永和紀	
吉田 充	

＜食品安全委員会農業専門調査会専門委員名簿＞

（2014 年 3 月 31 日まで）

・幹事会

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

・評価第一部会

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

・評価第二部会

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

・評価第三部会

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

・評価第四部会

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

井上 薫**

* : 2013 年 9 月 30 日まで

** : 2013 年 10 月 1 日から

(2016 年 3 月 31 日まで)

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

要 約

1. メタムアンモニウム塩

ジチオカーバメート系の土壌くん蒸剤である「メタムアンモニウム塩」(CAS No. 39680-90-5)について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(キャベツ及びだいこん)、作物残留、亜急性毒性(ラット及びマウス)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット及びマウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等である。

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

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

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験及びラットを用いた2世代繁殖試験の0.5 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.005 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量(ADI)と設定した。

また、メタムアンモニウム塩の単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の3 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.03 mg/kg 体重を急性参照用量(ARfD)と設定した。

2. メタムナトリウム塩及びメタムカリウム塩

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

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

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(だいこん、トマト等)、作物残留、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

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

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

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 0.75 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.0075 mg/kg 体重/日を ADI と設定した。

また、メタムナトリウム塩及びメタムカリウム塩の単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラット及びウサギを用いた発生毒性試験の 2.16 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.021 mg/kg 体重を ARfD と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺線虫剤・殺菌剤・殺虫剤・除草剤

2. 有効成分の一般名

和名：メタムアンモニウム塩

英名：metam-ammonium (ISO 名)

和名：メタムナトリウム塩

英名：metam-sodium (ISO 名)

和名：メタムカリウム塩

英名：metam-potassium (ISO 名)

3. 化学名

メタムアンモニウム塩

IUPAC

和名：アンモニウム＝メチルジチオカルバマート

英名：ammonium methyldithiocarbamate

CAS (No. 39680-90-5)

和名：アンモニウム＝*N*-メチルカルバモジチオアート

英名：ammonium *N*-methylcarbamodithioate

メタムナトリウム塩

IUPAC

和名：ナトリウム＝メチルジチオカルバマート

英名：sodium methyldithiocarbamate

CAS (No. 137-42-8)

和名：ナトリウム＝*N*-メチルカーバモジチオエート

英名：sodium *N*-methylcarbamodithioate

メタムカリウム塩

IUPAC

和名：カリウム＝メチルジチオカルバマート

英名：potassium methyldithiocarbamate

CAS (No. 137-41-7)和名：カリウム＝*N*メチルカーバモジチオエート英名：potassium *N*-methylcarbamodithioate**4. 分子式**

メタムアンモニウム塩



メタムナトリウム塩



メタムカリウム塩

**5. 分子量**

メタムアンモニウム塩

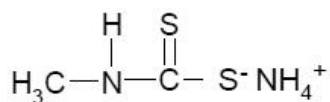
124.2

メタムナトリウム塩

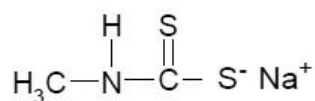
129.2

メタムカリウム塩

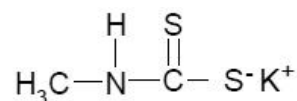
145.3

6. 構造式

メタムアンモニウム塩



メタムナトリウム塩



メタムカリウム塩

7. 開発の経緯

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

II-1. 安全性に係る試験の概要【メタムアンモニウム塩】

各種運命試験 [II-1. 1～4] は、メタムアンモニウム塩のチオカルボニル炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[thi- ^{14}C]メタムアンモニウム塩」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からメタムアンモニウム塩の濃度（mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$ ）に換算した値として示した。また、[II-1. 7～13] の各試験における投与量は、検体純度による補正を行い、メタムアンモニウム塩としての値を記載した。

代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) 吸収

① 血液中濃度推移

Wistar ラット（一群雌雄各 3 匹）に [thi- ^{14}C]メタムアンモニウム塩を 25 mg/kg 体重（以下[1.]において「低用量」という。）若しくは 100 mg/kg 体重（以下[1.]において「高用量」という。）で単回経口投与、又は Wistar ラット（雄 3 匹）に非標識メタムアンモニウム塩を低用量で 13 日間反復経口投与後、[thi- ^{14}C]メタムアンモニウム塩の低用量を単回経口投与（以下[1.]において「反復投与」という。）して血液中濃度推移が検討された。

薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

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

表 1 薬物動態学的パラメータ

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

- : 該当せず

② 吸収率

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

(2) 分布

① 全身オートラジオグラフィ

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

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

② 組織内分布

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

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

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

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

¹ 組織、臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという (以下同じ。)

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

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

/: 該当なし

(3) 代謝

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

血漿、肝臓及び尿中代謝物は表 3 に示されている。

いずれの試料においても未変化のメタムアンモニウム塩は認められなかった。

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

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

復投与による大きな相違も認められなかった。

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

表 3 血漿、肝臓及び尿中の代謝物（%TRR）

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

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

(4) 排泄

① 尿、糞及び呼気中排泄

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

尿、糞及び呼気中排泄率は表 4 に示されている。

単回及び反復投与後の放射能は、主に呼気及び尿中から排泄され、糞中排泄は僅かであった。低用量の単回投与では、投与後 24 時間までに 76.6%TAR が尿、糞及び呼気中に回収され、体内に 6.2%TAR が残存した。排泄パターンに高用量との相違は認められなかった。反復投与では、尿中への排泄が約 10%TAR 増加した。（参照 3）

表 4 尿、糞及び呼気中排泄率（雄：%TAR）

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

^{a)}：投与後 24 時間 ^{b)}：投与後 96 時間 ^{c)}：投与後 168 時間

② 尿及び糞中排泄

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

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

表 5 投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率（雄：%TAR）

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

2. 植物体内運命試験

(1) キャベツ

[thi-¹⁴C]メタムアンモニウム塩を軽埴土（茨城）に 180,000 g ai/ha の用量で処理し、ポリエチレンフィルムで 7 日間被覆密封した後、土壌を攪拌し 7 日間ガス抜きを行った。ガス抜き終了時に、キャベツ（品種：初秋）の苗（播種 22 日後、4～5 葉期）を移植し、移植 85 日後（成熟期）まで温室で栽培した。薬剤処理 7、14、21、42 及び 99 日後の土壌及び移植 7、28 及び 85 日後（成熟期）のキャベツを採取して、植物体内運命試験が実施された。

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

薬剤処理 7 日後の土壌中残留放射能は 2.51%TAR であったことから、ほとんどが揮発したものと考えられた。ガス抜き後（処理 14 日後）の減少は僅かであった。メタノール抽出性の残留放射能はガス抜き前（処理 7 日後）の 0.688%TAR から、ガス抜き終了時（処理 14 日後）には 0.263%TAR となり、その後も経時

的に減少した。抽出残渣の放射能はほぼ一定であった。結球部及び外葉部の残留放射能は、いったん増加した後減少する傾向が認められた。

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

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

表 6 キャベツ及び土壌中残留放射能の推移

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

- : 該当せず

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

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

- : 該当せず

酢エチ：酢酸エチル

(2) だいこん

[¹⁴C]メタムアンモニウム塩を軽埴土（茨城）に 180,000 g ai/ha の用量で処理後、ポリエチレンフィルムで 7 日間被覆密封した。その後、土壌を攪拌して栽培用ポットに充填し、7 日間ガス抜きを行い、ガス抜き終了時にだいこん（品種：夏みの早生三号）を播種し、薬剤処理 7、14、28、42 及び 99 日後（成熟期）に土壌及び植物体を採取して、植物体内運命試験が実施された。

だいこん及び土壌中残留放射能の推移は表 8 に、処理 99 日後（移植 85 日後、

成熟期)における残留放射能の抽出結果は表 9 に示されている。

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

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

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

表 8 だいこん及び土壤中残留放射能の推移

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

- : 該当せず

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

画分	処理放射能に対する割合 (%TAR)			播種時土壤中放射能に対する割合(%)		
	土壌	植物		土壌	植物	
		葉部	根部		葉部	根部
全体	2.04	0.017	0.012	95.7	0.789	0.557
メタノール画分	0.036	0.012	0.009	1.72	0.576	0.426
酢エチ画分 1	0.033	0.002	<0.001	1.56	0.083	0.010
水相 1	0.003	0.010	0.009	0.157	0.493	0.416
酢エチ画分 2	-	<0.001	0.002	-	0.022	0.080
水相 2	-	0.010	0.007	-	0.471	0.337
残渣	2.00	0.005	0.003	94.0	0.213	0.131

- : 該当せず

酢エチ : 酢酸エチル

3. 土壤中運命試験

(1) 好氣的土壤中運命試験①

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

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

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

(2) 好氣的土壤中運命試験②

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

揮発性成分の発生は処理 3～4.5 時間後に最大となり、その後減少した。

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

エタノールに捕集された揮発性成分は MITC のみであった。（参照 3）

(3) 土壌吸着試験①

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

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

(4) 土壌吸着試験②

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

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

表 10 土壌吸着パラメータ

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

K_{ads} : Freundlich の吸着係数

$K_{ads_{oc}}$: 有機炭素含有率により補正した吸着係数

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験①

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

推定半減期は表 11 に示されている。(参照 3)

表 11 推定半減期

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

(2) 加水分解試験②

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

推定半減期は表 12 に示されている。(参照 3)

表 12 推定半減期

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

(3) 水中光分解試験①

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

各試験水中における推定半減期は表 13 に示されている。（参照 3）

表 13 各試験水中における推定半減期

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

（４）水中光分解試験②

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

各試験水中における推定半減期は表 14 に示されている。（参照 3）

表 14 各試験水中における推定半減期

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

（５）水中光分解試験③

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

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

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

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

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

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

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

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

表 17 自然水中の自然光下分解試験における推定半減期

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

* : CS₂ 法による定量値

5. 土壌残留試験

(1) 土壌残留試験①

火山灰土・埴壌土（神奈川）、洪積火山灰土・埴壌土（東京）及び火山灰土・壤土（埼玉）を用いて、CS₂を分析対象化合物としたメタムアンモニウム塩の土壌残留試験（ほ場・容器内）が実施された。

推定半減期は表 18 に示されている。（参照 3）

表 18 推定半減期

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

¹⁾：液剤（50%）を用いた。

²⁾：換算係数：1.63（メタムアンモニウム塩の分子量／CS₂の分子量）

—：求められず

（2）土壌残留試験②

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

推定半減期は表 19 に示されている。（参照 3）

表 19 推定半減期

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

¹⁾：液剤（50%）を用いた。

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

6. 作物残留試験

国内において、野菜等を用いて、MITC を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 3-1 に示されている。MITC の最大残留値は、散布 48 又は 54 日後に収穫したほうれんそう（茎葉）の 0.014 mg/kg（メタムアンモニウム塩換算で 0.024 mg/kg）であった。（参照 3）

7. 一般薬理試験

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

表 20 一般薬理試験

試験の種類		動物種	動物数 ／群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢神経系	一般症状	ICR マウス	雌雄 各 5 匹	25、50、100、 200、400、800 (腹腔内)	-	25	25 及び 50 mg/kg 体重投与 群で自発運動抑 制 100、200 及び 400 mg/kg 体重 投与群で痛覚反 応及び触覚反応 亢進、さらに立 毛、体温下降、眼 裂狭小等の自律 神経症状 800 mg/kg 体重 投与群で中枢抑 制症状、挙尾反 応等の中枢興奮 性反応
	脳波	日本 白色種 ウサギ	雄 3 匹	25、50、100、 150 (静脈内)	-	25	150 mg/kg 体重 投与群で死亡 その他の投与群 で、心拍数低下 に伴う低振幅化 及び徐波化(皮質 脳波及び深部脳 波)
	体温	日本 白色種 ウサギ	雄 3 匹	30、100 (静脈内)	30	100	100 mg/kg 体重 投与群で投与 2 時間後に有意な 体温下降
呼吸循環器系	呼吸運動 血圧 血流量 心拍数 心電図	日本 白色種 ウサギ	雄 3 匹	0.1、1、10、 100 (静脈内)	10	100	100 mg/kg 体重 投与直後に一時 的な心拍数減 少、血圧及び血 流量の増加並び に呼吸抑制傾向 心電図異常なし

試験の種類		動物種	動物数 ／群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
自律神経系	瞳孔径	日本 白色種 ウサギ	雄 3 匹	30、100 (静脈内)	100	-	影響なし
	生体子宮運動	日本 白色種 ウサギ	雌 3 匹	6.3、12.5、25、 50、100 (静脈内)	12.5	25	25 mg/kg 体重以上投与群で自然律動の周期及び振幅の抑制
	摘出回腸	Hartley モルモット	雄(匹数 不明)	7×10^{-6} ～ 10^{-3} g/mL (<i>in vitro</i>)	-	3×10^{-5} g/mL	3×10^{-5} g/mL 以上の単独添加で収縮作用 この収縮作用はアトロピンの前処理で抑制
	摘出輸精管	Wistar ラット	雄(匹数 不明)	1.5×10^{-5} ～ 10^{-3} g/mL (<i>in vitro</i>)	-	6×10^{-5} g/mL	6×10^{-5} g/mL 以上の単独添加で収縮作用 アドレナリンによる収縮に対して影響なし
消化器系	小腸輸送能	SD ラット	雄 5 匹	6.2、25、 100(皮下)	6.2	25	25 mg/kg 体重以上投与群で炭末輸送能の有意な抑制
骨格筋	前脛骨筋収縮	日本 白色種 ウサギ	雄 3 匹	100 (静脈内)	100	-	投与後 30 分まで変化なし
血液	凝固性	日本 白色種 ウサギ	雄 3 匹	30、100 (静脈内)	100	-	影響なし
	溶血性	日本 白色種 ウサギ	雄(匹数 不明)	0、1、10、50、 100、500、 1,000 ppm (<i>in vitro</i>)	1,000 ppm (10^{-3} g/mL)	-	影響なし

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

-: 最大無作用量又は最小作用量は設定されず。

8. 急性毒性試験

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

表 21 急性毒性試験概要（原体）

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

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

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

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

表 22 急性毒性試験概要 (代謝物 MITC)

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	199	195	粘液便、肛門周囲の汚れ、活動性低下、眼瞼下垂、呼吸深大、鎮静、間代性痙攣、チアノーゼ、振戦、体温下降、横臥状態及び流涎 生存例では、経時的に回復し投与後 3 日以降特記すべき変化なし 剖検所見では、死亡例で胃(腺胃)暗赤色斑、胃粘膜浮腫及び小腸内容物暗赤色化 生存例で胃(腺胃)暗赤色斑及び胃、脾臓、肝臓、腹壁又は臍臓の癒着 雄：204 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：146 mg/kg 体重以上で死亡例

注) 検体はコーン油に懸濁した。

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

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

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

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

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

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

各投与群で認められた毒性所見は表 23 に示されている。

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

表 23 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

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

[§]：統計検定は実施されていない。

(2) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた強制経口投与（原体：0、10、50 及び 100 mg/kg 体重/日）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。

本試験において、50 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で前胃角化亢進が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 3）

³ 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

表 24 90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

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

[§]：統計検定は実施されていない。

1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口投与（原体：0、0.5、3、15 及び 100 mg/kg 体重/日）による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。

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

表 25 1 年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

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

[#]：統計学的有意差はないが投与の影響と考えられた。

^{##}：統計学的処理を実施していない。

- a) : 100 mg/kg 体重/日投与群では全例死亡又は切迫と殺のため測定できず。
 b) : 15 mg/kg 体重/日以上投与群では全例死亡又は切迫と殺のため測定できず。
 § : 15 mg/kg 体重/日以上投与群では雌雄とも全例で投与 1 時間以降に認められた。

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

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

各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、10.0 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で体重増加抑制、腺胃粘膜上皮過形成等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 2.2 mg/kg 体重/日であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 3）

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

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

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

表 26-2 1 年間慢性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

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

(3) 18 か月間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）

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

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

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

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

本試験において、25 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で、前胃扁平上皮乳頭状過形成等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 5.0 mg/kg 体重/日であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 3）

表 27 18 か月間慢性毒性/発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見

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

1 2. 生殖発生毒性試験

（1）2 世代繁殖試験（ラット）

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

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

本試験において、親動物では P 及び F₁ 世代とも 3.0 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で肝絶対及び比重量増加が、15 mg/kg 体重/日投与群の雌で体重増加抑制等が認められ、児動物では 15 mg/kg 体重/日投与群の F₂ 雄で体重増加抑制が認められたことから、無毒性量は親動物の雄で 0.5 mg/kg 体重/日、雌で 3.0 mg/kg 体重/日、児動物では雄で 3.0 mg/kg 体重/日、雌で本試験の最高用量 15 mg/kg 体重/日であると考えられた。また、15 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で生存児数減少、死産児数増加等が認められたことから、繁殖能に対する無毒性量は雌雄とも 3.0 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 3）

⁴ 主要組織病理アトラス、西塚泰章ら編、文光堂、東京（1985）

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

表 28 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群		親：P、児：F ₁		親：F ₁ 、児：F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	15 mg/kg 体重/日		・体重増加抑制(投与 10 週)及び摂餌量減少(哺育 4～7 日)	・体重増加抑制(投与 10 週)及び摂餌量減少(投与開始週)	・体重増加抑制(投与 10 週)及び摂餌量減少(投与開始週) ・肝絶対及び比重量増加
	3.0 mg/kg 体重/日以上	・肝絶対及び比重量増加	3.0 mg/kg 体重/日以下	・肝絶対及び比重量増加	3.0 mg/kg 体重/日以下
	0.5 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	15 mg/kg 体重/日	・生存児数減少# ・死産児数増加# ・新生児生存率減少(生後 0 日)	・生存児数減少# ・死産児数増加# ・新生児生存率減少(生後 0 日)	・生存児数減少# ・死産児数増加# ・新生児生存率減少(生後 0 日) ・体重増加抑制	・生存児数減少# ・死産児数増加# ・新生児生存率減少(生後 0 日)
	3.0 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

#：統計学的有意差はないが投与の影響と考えられた。

(2) 発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 26 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口投与（原体：0、5、15 及び 50 mg/kg 体重/日、溶媒：蒸留水）して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 29 に示されている。

本試験において、15 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制、摂餌量減少等が認められ、50 mg/kg 体重/日投与群の胎児で低体重等が認められたことから、無毒性量は母動物で 5 mg/kg 体重/日、胎児で 15 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 3）

表 29 発生毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

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

(3) 発生毒性試験（ウサギ）

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

本試験において、25 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制傾向及び摂餌量減少（妊娠 7～19 日）が認められ、胎児では投与の影響が認められなかったことから、無毒性量は母動物で 5 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 25 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 3）

1 3. 遺伝毒性試験

メタムアンモニウム塩（原体）の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺線維芽細胞を用いた染色体異常試験、ラットを用いた UDS 試験並びにマウスを用いた小核試験が実施された。

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

表 30 遺伝毒性試験概要（メタムアンモニウム塩）

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験 <i>Bacillus subtilis</i> (M45、H17 株)	0.0546～10.92 mg/mL	陰性
	復帰突然変異試験 <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 及び TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 uvrA 株)	0.546～546 µg/プレート (+S9) 0.546～273 µg/プレート (-S9)	陰性
	染色体異常試験 チャイニーズハムスター 肺線維芽細胞	①直接法 1～4 µg/mL(24 時間処理) 0.75～3 µg/mL(48 時間 処理) ②代謝活性化法 50～200 µg/mL(+/-S9)	陽性 ¹⁾
<i>in vivo/in vitro</i>	UDS 試験 Fischer ラット肝細胞(一群 雄 3 匹)	0、52.6 及び 263 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験 ICR マウス骨髓細胞(一群 雄 6 匹)	0、62.5、125 及び 250 mg/kg 体重 (単回腹腔内投与)	陰性

+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

¹⁾：直接法では陰性、代謝活性化法では陽性

14. その他の試験

(1) 腺胃部粘膜上皮過形成の発生機序に関する検討

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

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

II-2. 安全性に係る試験の概要【メタムナトリウム塩】

各種運命試験 [II-2. 1～4] は、メタムナトリウム塩のチオカルボニル炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[thi- ^{14}C]メタムナトリウム塩」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からメタムナトリウム塩の濃度（mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$ ）に換算した値として示した。

代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット①

① 吸収

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

a. 血中濃度推移

血漿中薬物動態学的パラメータは表 31 に示されている。

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

表 31 血漿中薬物動態学的パラメータ

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

b. 吸収率

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

② 分布

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

主要臓器及び組織中における残留放射能濃度は表 32 に示されている。

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

表 32 主要臓器及び組織中における残留放射能濃度（ $\mu\text{g/g}$ ）

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

③ 代謝

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

尿、肝臓及び腎臓中の代謝物は表 33 に示されている。

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

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

メタムナトリウム塩の推定代謝経路は、 COS/CS_2 が生成し CO_2 として呼気中に排泄される経路及び MITC を経てグルタチオンの抱合反応からシステイン抱合体及び N-アセチルシステイン抱合体へ代謝され尿中に排泄される経路が考えられた。（参照 4）

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

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

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

ND：検出されず。

a)：尿：投与後 24 時間、肝臓及び腎臓：投与 30 分後。

b)：未同定代謝物

④ 排泄

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

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

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

投与後 168 時間の尿、糞及び呼気中排泄率は表 34 に示されている。

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

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

表 34 投与後 168 時間の尿糞及び呼気中排泄率（%TAR）

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

注) 尿、糞、臓器・組織及びケージ洗浄液は投与後 168 時間、呼気は投与後 72 時間の排泄率。

a)：MITC 捕集用 b)：CO₂ 捕集用 c)：COS/CS₂ 捕集用

(2) ラット②

① 吸収

a. 吸収率

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

② 分布

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

臓器及び組織における残留放射能濃度は表 35 に示されている。

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

(参照 4)

表 35 臓器及び組織中における残留放射能濃度 (µg/g)

投与群	性別	T _{max} 付近 (投与 1 時間後)	投与 24 時間後	投与 72 時間後
10 mg/kg 体重	雄	胃(24.8)、膀胱(18.9)、 肝臓(16.8)、甲状腺 (10.2)、腎臓(7.24)、血 球(6.71)、全血(4.14)、 白脂肪(3.12)、胸腺 (2.66)、肺(2.64)	肝臓(8.79)、甲状腺 (8.55)、腎臓(3.06)、胃 (2.64)、膀胱(1.79)、肺 (1.42)、血球(1.39)、副 腎(0.98)、全血(0.95)、 心臓(0.83)	肝臓(4.42)、甲状腺(2.69)、 腎臓(1.34)、肺(0.67)、血 球(0.60)、胸腺(0.55)、膀 胱(0.42)、副腎(0.40)、胃 (0.39)、全血(0.37)、心臓 (0.37)
	雌	胃(25.6)、膀胱(9.41)、 甲状腺(9.27)、腎臓 (8.58)、肝臓(7.72)、血 球(6.74)、胸腺(5.37)、 全血(4.62)、脳下垂体 (4.26)、肺(3.77)	甲状腺(18.5)、腎臓 (4.53)、肝臓(3.59)、胃 (2.78)、肺(2.35)、胸腺 (1.83)、血球(1.61)、膀 胱(1.39)、卵巣(1.16)、 副腎(1.15)	甲状腺(8.00)、腎臓(2.24)、 胸腺(1.56)、肝臓(1.42)、 肺(1.04)、血球(0.76)、全 血(0.54)、胃(0.54)、心臓 (0.53)、副腎(0.47)
100 mg/kg 体重	雄	胃(294)、肝臓(92.2)、膀 胱(91.3)、血球(67.6)、 腎臓(48.9)、全血(39.5)、 甲状腺(29.7)、脾臓 (27.8)、肺(23.4)、脾臓 (19.0)	甲状腺(34.7)、肝臓 (33.4)、腎臓(11.7)、胃 (9.81)、血球(8.95)、全 血(6.26)、肺(6.04)、胸 腺(5.51)、副腎(4.43)、 膀胱(4.31)	肝臓(26.3)、眼球(16.4)、 甲状腺(11.1)、腎臓(9.23)、 血球(7.11)、胸腺(6.70)、 肺(5.11)、全血(4.03)、副 腎(3.40)、胃(3.19)
	雌	胃(382)、膀胱(100)、血 球(68.3)、腎臓(63.7)、 肝臓(60.5)、全血(47.9)、 脾臓(42.9)、副腎(32.3)、 肺(31.2)、白脂肪(30.3)	甲状腺(52.9)、腎臓 (18.3)、肝臓(15.9)、血 球(11.6)、胸腺(10.6)、 胃(9.80)、肺(8.45)、全 血(7.95)、心臓(5.49)、 副腎(5.36)	腎臓(16.2)、甲状腺(14.1)、 胸腺(14.0)、肝臓(10.0)、 血球(8.76)、肺(8.62)、全 血(5.54)、皮膚(4.37)、心 臓(3.63)、副腎(3.42)

③ 排泄

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

投与後 72 時間の尿、糞及び呼気中排泄率は表 36 に示されている。

投与量及び性別にかかわらず、投与放射能は主に尿及び呼気中に排泄された。

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

表 36 投与後 72 時間の尿、糞及び呼気中排泄率 (%TAR)

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

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

2. 植物体内運命試験

(1) だいこん

[thi-¹⁴C]メタムナトリウム塩 40,000 g ai/ha (通常施用量の 1/10) ⁶を土壌 [ドイツ、砂質/壤土/泥炭 (1:2:1 w/w/w)] に混和処理した 31 日後にだいこん (品種不明) を播種し、播種 49 日後に根及び葉を採取して、植物体内運命試験が実施された。

根及び葉における放射能分布は表 37 に示されている。

土壌から根への移行率は 0.0077%TAR であった。

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

表 37 根及び葉における放射能分布 (%TRR)

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

() : 残留放射能濃度 (mg/kg)

¹⁾ : アセトニトリル/水、酢酸エチルで抽出した。

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

(2) トマト

[thi-¹⁴C]メタムナトリウム塩 40,000 g ai/ha（通常施用量の 1/10）を土壌〔ドイツ、砂質/壤土/泥炭（1:2:1 w/w/w）〕に混和処理した 15 日後にトマト（品種不明）苗を移植し、移植 77 日後に未成熟果実、成熟果実及び茎葉部を採取して、植物体内運命試験が実施された。

成熟果実及び茎葉における放射能分布は表 38 に示されている。

土壌から成熟果実への移行率は 0.13%**TAR** であった。

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

表 38 成熟果実及び茎葉部における放射能分布（%**TRR**）

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

() : 残留放射能濃度 (mg/kg)

¹⁾ : アセトニトリル/水、酢酸エチルで抽出した。

(3) はくさい

[thi-¹⁴C]メタムナトリウム塩 40,000 g ai/ha（通常施用量の 1/10）を土壌〔ドイツ、砂質/壤土/泥炭（1:2:1 w/w/w）〕に混和処理した 44 日後にはくさい（品種不明）苗を移植し、移植後 60 日後に葉を採取して、植物体内運命試験が実施された。

葉における放射能分布は表 39 に示されている。

土壌から葉への移行率は 0.057%**TAR** であった。

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

表 39 葉における放射能分布 (%TRR)

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

() : 残留放射能濃度 (mg/kg)

¹⁾ : アセトニトリル/水、酢酸エチルで抽出した。

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

3. 土壤中運命試験

(1) 好氣的土壤中運命試験

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

好氣的土壤における放射能分布及び分解物は表 40 に示されている。

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

メタムナトリウム塩の推定半減期は 23 分であった。(参照 4、5)

表 40 好氣的土壤における放射能分布及び分解物 (%TAR)

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

ND : 検出されず。

* : 推定代謝物

/ : 分析せず

¹⁾ : 1N 水酸化カリウムに捕捉された量。²⁾ : 活性炭に捕集された放射能を HPLC で同定した。

(2) 好氣的/嫌氣的湛水土壤中運命試験

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

好氣的/嫌氣的土壤における放射能分布及び分解物は表 41 に示されている。

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

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

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

メタムナトリウム塩の推定半減期は 23 分であった。（参照 4、5）

表 41 好氣的/嫌氣的土壤における放射能分布及び分解物（%TAR）

処理後日数(日)		1	29	60
水層	水溶液画分	20.6	1.16	0.69
	MITC	4.1	<0.1	<0.1
	分解物 C*	0.1	<0.1	ND
	分解物 D	0.3	<0.1	0.4
土壤	水抽出残渣	13.0	7.05	5.91
CO ₂ ¹⁾		0.28	12.2	16.6
MITC ²⁾		55.9	70.1	66.1
合計		89.8	90.5	89.3

ND：検出されず。

*：推定代謝物

1)：1N 水酸化カリウムに捕捉された量。

2)：活性炭に捕集された放射能を HPLC で同定した。

(3) 好氣的土壤中の DT₅₀（分解物 C）

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

表 42 分解物 C の好氣的土壌中の DT₅₀

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

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験①

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

緩衝液中の推定半減期は表 43 に示されている。(参照 4、5)

表 43 緩衝液中の推定半減期 (hr)

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

(2) 加水分解試験②

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

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

(3) 水中光分解試験①

水溶液 (pH 7.0) に、[thi-¹⁴C]メタムナトリウム塩を 50～250 mg/L となるように添加し、25℃で 6～16 時間キセノン光 (光強度: 1.84 mW/m²、波長不明) を照射して水中光分解試験が実施された。

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

(4) 水中光分解試験②

滅菌自然水 [河川水 (茨城)、pH 7.3] 及び滅菌蒸留水 (pH 6.2～6.7) に非

標識のメタムナトリウム塩を 40 mg/L となるように添加した後、 $20 \pm 1^\circ\text{C}$ で 240 分間キセノン光（光強度：40.2 W/m²、波長範囲：290 nm 以下をカット）を照射し、メタムナトリウム塩及び MITC を分析する水中光分解試験が実施された。

各試験水中における分解物は表 44 に、推定半減期は表 45 に示されている。

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

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

表 44 各試験水中における分解物（mg/L）

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

¹⁾：メタムナトリウム塩に換算。

—：参照した資料に記載なし。

表 45 各試験水中における推定半減期（分）

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

5. 土壌残留試験

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

された。

推定半減期は表 46 に示されている。（参照 4）

表 46 土壌残留試験成績

試験	処理量	土壌	推定半減期(日)	
			メタムナトリウム塩	メタムナトリウム塩+MITC
ほ場試験	120,000 g ai/ha ¹⁾ 1 回処理	火山灰土・軽埴土	25	7
		沖積土・砂壤土	30	8
容器内試験	100 mg/kg	火山灰土・軽埴土	<1	1
		沖積土・砂壤土	<1	1

¹⁾：液剤（30%）を用いた。

6. 作物残留試験

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

7. 一般薬理試験

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

表 47 一般薬理試験

試験の種類		動物種	動物数 ／群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢神経系	一般状態 (Irwin 法)	ICR マウス	雄 3 匹	0、30、100、 300、1,000 (経口) ^{a)}	30	100	100 mg/kg 体重 以上投与群で毛 づくろい低下及 び自発運動の軽 度低下 300 mg/kg 体重 以上投与群で軽 度な瞳孔拡大、 流涙及び体温低 下 1,000 mg/kg 体 重投与群で立毛 及び体温低下、 1 例死亡
		ICR マウス	雄 3 匹	0、30、 100、300 (静脈内) ^{b)}	30	100	100 mg/kg 体重 以上投与群で毛 づくろい低下、 自発運動及び体 温の軽度低下、 軽度の流涙 300 mg/kg 体重 投与群で四肢筋 緊張度及び躯体 緊張度の軽度低 下、軽度の瞳孔 拡大、握力低下
	睡眠延長 作用	ICR マウス	雄 8 匹	0、30、 100、300 (経口) ^{a)}	100	300	300 mg/kg 体重 投与群で睡眠時 間延長
	体温	SD ラット	雄 8 匹	0、30、 100、300 (経口) ^{a)}	30	100	100 mg/kg 体重 以上投与群で体 温低下(投与 2 時間後)
	電撃痙攣	ICR マウス	雄 8 匹	0、30、 100、300 (経口) ^{a)}	30	100	100 mg/kg 体重 投与群の 1/8 例 で強直性屈曲 及、強直性伸展、 間代性痙攣、昏 睡 痙攣誘発作用な し

試験の種類		動物種	動物数 ／群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
	抗ペンチレンテトラゾール作用	ICR マウス	雄 8 匹	0、30、 100、300 (経口) ^{a)}	—	300	全例で間代性痙攣、強直性伸展及び死亡 抗痙攣作用なし
	協調運動	ICR マウス	雄 8 匹	0、30、 100、300 (経口) ^{a)}	300	—	投与による影響なし
呼吸循環器系	呼吸、血圧、心拍数、心電図	日本白色種ウサギ	雄 4 匹	0、10、 30、100 (静脈内) ^{b)}	30	100	100 mg/kg 体重投与群で、血圧、呼吸流量、呼吸数上昇、心拍数低下
自律神経系	摘出回腸	Hartley モルモット	雄 4 匹	10^{-6} 、 10^{-5} 、 10^{-4} g/mL (<i>in vitro</i>) ^{c)}	10^{-4} g/mL	—	アセチルコリン、ヒスタミン、塩化バリウムによる収縮に対し影響なし
	摘出輸精管	SD ラット	雄 4 匹	10^{-6} 、 10^{-5} 、 10^{-4} g/mL (<i>in vitro</i>) ^{c)}	10^{-5} g/mL	10^{-4} g/mL	ノルエピネフリン収縮及び電気刺激収縮を抑制
消化器系	炭末輸送能	ICR マウス	雄 8 匹	0、30、 100、300 (経口) ^{a)}	300	—	投与による影響なし
骨格筋	横隔膜神経筋	SD ラット	雄 4 匹	10^{-6} 、 10^{-5} 、 10^{-4} g/mL (<i>in vitro</i>) ^{c)}	10^{-4} g/mL	—	投与による影響なし
血液	溶血作用	SD ラット	雄 6 匹	0、30、 100、300 (経口) ^{a)}	300	—	投与による影響なし
	血液凝固	SD ラット	雄 6 匹	0、30、 100、300 (経口) ^{a)}	100	300	300 mg/kg 体重投与群投与群で PT の僅かな延長
	ChE 活性阻害	SD ラット	雄 6 匹	0、30、 100、300 (経口) ^{a)}	300	—	投与による影響なし

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

—：最大無作用量又は最小作用量は設定されず。

8. 急性毒性試験

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

表 48 急性毒性試験概要（原体）

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

吸入	SD ラット 雌雄各 10 匹	LC ₅₀ (mg/m ³)		自発運動量減少、異常呼吸、四肢及び鼻部の発赤、前肢の腫脹及び痂皮、縮瞳、流涙 死亡例で、肺赤色又は赤色斑 雄：840 mg/m ³ 以上で死亡例 雌：1,280 mg/m ³ 以上で死亡例
		1,190	1,270	
吸入	ラット (系統不明、雌雄各 10 匹)	>4,700 ²⁾		雌雄：抑うつ、顔面発赤 雄：死亡(1 例)、呼吸困難、肺の小巣 雌：体重減少

¹⁾：有効成分換算値。

²⁾：有効成分換算値であるか不明。

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

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

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

10. 亜急性毒性試験

（1）90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた強制経口投与（原体：0、2、20、60 及び 200 mg/kg 体重/日、有効成分換算値：0、0.84、8.4、25.2 及び 84 mg/kg 体重/日）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 49 に示されている。

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

表 49 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
200 mg/kg 体重/日	・ Ht、Hb、RBC 減少 ・ PLT 増加 ・ T.Chol 及びクロール増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 脾髄外造血亢進 ・ 副腎絶対及び比重量増加	・ 摂餌量減少(投与 5～6 週) ・ Ht、Hb 減少 ・ ALP 増加 ・ 尿 pH の弱アルカリ化 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ び慢性肝細胞肥大 ・ 脾髄外造血亢進 ・ 骨髓造血亢進 ・ 膀胱粘膜上皮過形成
60 mg/kg 体重/日以上	・ 体重増加抑制(投与 4 週以降)及び摂餌量減少(投与 8 週以降) ・ MCV 増加 ・ び慢性肝細胞肥大 ・ 前胃粘膜上皮過形成 ・ 膀胱粘膜上皮過形成	・ 体重増加抑制(投与 10 週以降) ・ 飲水量増加 ・ MCV、MCH 増加 ・ TP 減少 ・ 前胃粘膜上皮過形成 ・ RBC 減少
20 mg/kg 体重/日以上	・ 飲水量増加 ・ 前胃粘膜角化亢進	・ Alb 減少 ・ 尿量増加 ・ 前胃粘膜角化亢進
2 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 12 匹）を用いた強制経口投与（原体：0、3、30、100 及び 300 mg/kg 体重/日、有効成分換算値：0、1.26、12.6、42.0 及び 126 mg/kg 体重/日）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 50 に示されている。

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

表 50 90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
300 mg/kg 体重/日		・ 尿 pH の弱アルカリ化 ・ 副腎絶対及び比重量減少
100 mg/kg 体重/日以上	・ 前胃粘膜角化亢進及び上皮過形成	・ 前胃粘膜角化亢進及び上皮過形成 ・ 膀胱粘膜上皮過形成
30 mg/kg 体重/日以上	・ 膀胱粘膜上皮過形成	30 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
3 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた強制経口投与 [原体 (有効成分換算値) : 0、0.25、0.75 及び 2 mg/kg 体重/日] による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

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

1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた強制経口投与 [原体 (有効成分換算値) : 0、0.25、0.75 及び 2.00 mg/kg 体重/日] による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

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

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

(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

Fischer ラット (主群 : 一群雌雄各 50 匹、衛星群 : 一群雌雄各 30 匹、投与 13 及び 26 週後に雌雄各 5 匹、投与 52 及び 78 週後に雌雄各 10 匹をと殺) を用いた強制経口投与 [原体 (有効成分換算値) : 0、0.8、2.4 及び 7.2 mg/kg 体重/日] による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

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

本試験において、2.4 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で飲水量の増加及び膀胱び慢性粘膜上皮過形成の発生増加が、7.2 mg/kg 体重/日投与群の雌で飲水量増加が認められたことから、無毒性量は雄で 0.8 mg/kg 体重/日、雌で 2.4 mg/kg 体重/日であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 4)

(3) 18 か月間発がん性試験 (マウス)

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

各投与群で認められた毒性所見は表 51 に示されている。

12.8 mg/kg 体重/日投与群の雄で腎糸球体及び小腸のアミロイド沈着の増加、また、3.2 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で腎糸球体、小腸、甲状腺及び卵巣への

アミロイド沈着並びに全身性アミロイド症の増加、12.8 mg/kg 体重/日投与群の雌で心臓へのアミロイド沈着の増加が認められた。

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

本試験において、12.8 mg/kg 体重/日投与群の雄及び 3.2 mg/kg 体重/日以上投与群の雌でアミロイド沈着の発生頻度の増加等が認められたことから、無毒性量は雄で 3.2 mg/kg 体重/日、雌で 0.8 mg/kg 体重/日であると考えられた。発がん性は認められなかった（参照 4）

表 51 18 か月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見

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

12. 生殖発生毒性試験

（1）2 世代繁殖試験（ラット）

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

各投与群で認められた毒性所見は表 52 に示されている。

本試験において、親動物では 75 mg/kg 体重/日投与群の P 雄及び F₁ 雌雄並びに 15 mg/kg 体重/日以上投与群の P 雌で体重増加抑制が、児動物では 75 mg/kg 体重/日投与群の F₂ 雌雄で体重増加抑制が認められたことから、無毒性量は親動物の雄で 15 mg/kg 体重/日（有効成分換算値：6.50 mg/kg 体重/日）、雌で 3 mg/kg 体重/日（有効成分換算値：1.30 mg/kg 体重/日）、児動物の雌雄で 15 mg/kg 体重/日（有効成分換算値：6.50 mg/kg 体重/日）であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 4）

表 52 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群		親：P、児：F ₁		親：F ₁ 、児：F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	75 mg/kg 体重/日	・ 体重増加抑制 (投与8週以降)		・ 体重増加抑制	・ 体重増加抑制
	15 mg/kg 体重/日以上	15 mg/kg 体重/日以下	・ 体重増加抑制# (妊娠 0～20 日)	15 mg/kg 体重/日以下	15 mg/kg 体重/日以下
	3 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	75 mg/kg 体重/日	75 mg/kg 体重/日以下	75 mg/kg 体重/日以下	・ 体重増加抑制	・ 体重増加抑制
	15 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

#：75 mg/kg 体重/日投与群では検体投与 5 週以降に認められた。

(2) 発生毒性試験（ラット）①

Wistar ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口投与（原体：0、10、40 及び 120 mg/kg 体重/日、有効成分換算値：0、4.22、16.9 及び 50.6 mg/kg 体重/日、溶媒：蒸留水）して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 53 に示されている。

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

表 53 発生毒性試験（ラット）①で認められた毒性所見

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

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

§§：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

(3) 発生毒性試験（ラット）②

Wistar ラット（一群雌 24 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口投与（原体：0、5、20 及び 60 mg/kg 体重/日、有効成分換算値：0、2.16、8.63 及び 25.9 mg/kg 体重/日、溶媒：脱イオン水）して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 54 に示されている。

本試験において、20 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制、摂餌

量減少等が、20 mg/kg 体重/日以上投与群の胎児で低体重等が認められたことから、無毒性量は母動物及び胎児とも 5 mg/kg 体重/日 (有効成分換算値: 2.16 mg/kg 体重/日) であると考えられた。母動物に毒性が認められる用量で、胎児に髄膜瘤、小上顎、口唇裂等が認められた。(参照 4、9)

表 54 発生毒性試験 (ラット) ②で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
60 mg/kg 体重/日	・ 立毛	・ 髄膜瘤、小上顎、口唇裂 ・ 内水頭症 ・ 骨格異常(頸椎弓未骨化、頸椎体未骨化、胸骨分節未骨化の増加) ・ 骨格変異(頸椎体未骨化、胸骨分節不完全骨化、踵骨未骨化の増加) ・ 骨化遅延(前後肢指骨)
20 mg/kg 体重/日以上	・ 流涎、尿失禁 ・ 体重増加抑制(妊娠 7 日以降)及び摂餌量減少(妊娠 6 日以降)	・ 低体重 ・ 骨格変異(歯状突起未骨化及び頸椎腹側結節未骨化の増加)
5 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

(4) 発生毒性試験 (ウサギ) ①

ヒマラヤウサギ (一群雌 15 匹) の妊娠 6～18 日に強制経口投与 (原体: 0、10、30 及び 100 mg/kg 体重/日、有効成分換算値: 0、4.22、12.7 及び 42.2 mg/kg 体重/日、溶媒: 蒸留水) して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 55 に示されている。

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

表 55 発生毒性試験 (ウサギ) ①で認められた毒性所見

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

[§]: 統計学的有意差はないが検体投与の影響と判断した。

(5) 発生毒性試験 (ウサギ) ②

NZW ウサギ (一群雌 20 匹) の妊娠 7～19 日に強制経口投与 (原体: 0、5、20

及び 60 mg/kg 体重/日、有効成分換算値：0、2.16、8.63 及び 25.9 mg/kg 体重/日、溶媒：脱イオン水）して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 56 に示されている。

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

表 56 発生毒性試験（ウサギ）②で認められた毒性所見

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

[§]：統計学的有意差はないが検体投与の影響と判断した。

1 3. 遺伝毒性試験

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

結果は表 57 に示されている。

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

表 57 遺伝毒性試験概要（原体）

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	DNA 修復試験 [H17(rec+), M45(rec-)株]	<i>Bacillus subtilis</i> 5～160 µg/ディスク ¹⁾ (-S9) 10～320 µg/ディスク ¹⁾ (+S9)	陰性
	DNA 修復試験 [H17(rec+), M45(rec-)株]	<i>B. subtilis</i> 0.0422～63.2 µg/プレート ¹⁾ (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験 <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2uvr 株)	37.5～1,200 µg/プレート ¹⁾ (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験 <i>S. typhimurium</i> (TA92、TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株)	0～1,000 µg/プレート ²⁾ (-S9) 0～2,500 µg/プレート ²⁾ (+S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験 チャイニーズハムスター卵巣由来細胞(CHO) (<i>Hgpert</i> 遺伝子座)	0.0196～4.22 µg/mL ¹⁾ (+/-S9)	陰性 ³⁾
	染色体異常試験 ヒトリンパ球細胞	0.422～8.44 µg/mL ¹⁾ (-S9) 4.22～16.88 µg/mL ¹⁾ (+S9)	陽性
	UDS 試験 ラット初代培養肝細胞	0.211～106 µg/mL ¹⁾	陰性
in vivo	染色体異常試験 チャイニーズハムスター（骨髄細胞） （一群雌雄各 5 匹）	63.3、127、250 mg/kg 体重 ¹⁾ （単回強制経口投与）	陰性

+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

¹⁾：有効成分換算値

²⁾：有効成分換算値であるか不明

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

1 4. その他の試験

（1）肝薬物代謝酵素活性の検討（マウス）

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

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

II-3. 安全性に係る試験の概要【メタムカリウム塩】

1. 動物体内運命試験

(1) 人工胃液中における分解比較試験

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

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

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

2. 土壌中運命試験

(1) 土壌中における分解比較試験

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

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

3. 急性毒性試験

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

結果は表 58 に示されている。(参照 6)

表 58 急性毒性試験概要(原体)

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

4. 眼・皮膚に対する刺激性試験

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

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

5. 遺伝毒性試験

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

結果は表 59 に示されている。（参照 6）

表 59 遺伝毒性試験概要（メタムカリウム塩）

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

+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

検体純度：54%

6. 国際機関における評価の概要

(1) EU (EFSA)

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

Ⅲ-1. 食品健康影響評価【メタムアンモニウム塩】

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

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

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

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

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

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

各試験における無毒性量等は表 60 に、単回投与等により生ずる可能性のある毒性影響等は表 61 にそれぞれ示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験及びラットを用いた 2 世代繁殖試験の 0.5 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.005 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量（ADI）と設定した。

また、メタムアンモニウム塩の単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 3 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.03 mg/kg 体重を急性参照用量（ARfD）と設定した。

なお、ばく露評価対象物質については総合評価において設定した。

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

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

(安全係数)	100
--------	-----

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

表 60 メタムアンモニウム塩の各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾	
			食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	0、2.5、5、10、 50	雄：2.5 雌：5 雄：胸腺絶対及び比重量減少等 雌：前胃角化亢進及び 粘膜上皮肥厚等	雄：2.5 雌：5 雄：胸腺絶対及び比重量減少等 雌：体重増加抑制等
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、0.5、2.2、 10.0	雌雄：2.2 雌雄：体重増加抑制、 腺胃粘膜上皮過形成 等 (発がん性は認められない)	雌雄：2.2 雌雄：体重増加抑制等 (発がん性は認められない)
	2 世代 繁殖試験	0、0.5、3.0、 15	親動物 雄：0.5 雌：3.0 児動物 雄：3.0 雌：15 親動物 雄：肝絶対及び比重量 増加 雌：体重増加抑制等 児動物 雄：体重増加抑制 (繁殖能) 児動物 雌雄：3.0 雌雄：生存児数減少、 死産児数増加等	親動物 雄：0.5 雌：3.0 児動物 雌雄：3.0 親動物 雄：肝絶対及び比重量 増加等 雌：体重増加抑制等 児動物 雌雄：生存児数減少、 死産児数増加等 (繁殖能に対する影響 は認められない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾	
			食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
	発生毒性試験	0、5、15、50	母動物：5 胎児：15 母動物：体重増加抑制、摂餌量減少等 胎児：低体重等 (催奇形性は認められない)	母動物：5 胎児：15 母動物：体重増加抑制等 胎児：骨化遅延 (催奇形性は認められない)
マウス	90日間 亜急性 毒性試験	0、10、50、100	雌雄：10 雌雄：前胃角化亢進	雌雄：10 雌雄：前胃角化亢進
	18か月間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、0.5、5.0、 25	雌雄：5.0 雌雄：前胃扁平上皮乳頭状過形成等 (発がん性は認められない)	雌雄：5.0 雌雄：前胃扁平上皮乳頭状過形成等 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性試験	0、1、5、25	母動物：5 胎児：25 母動物：体重増加抑制傾向及び摂餌量減少 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：5 胎児：25 母動物：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
イヌ	1年間 慢性毒性 試験	0、0.5、3、15、 100	雌雄：0.5 雌雄：嘔吐、流涎等	雌雄：0.5 雄：AST 及び ALT 増加、肝単核細胞浸潤等 雌：嘔吐、流涎等
ADI			NOAEL：0.5 SF：100 ADI：0.005	NOAEL：0.5 SF：100 ADI：0.005
ADI 設定根拠資料			イヌ1年間慢性毒性試験 ラット2世代繁殖試験	イヌ1年間慢性毒性試験

注) NOAEL：無毒性量、SF：安全係数、ADI：許容一日摂取量

¹⁾：無毒性量には最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

表 61 メタムアンモニウム塩の単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に関連するエン ドポイント ¹⁾ (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	急性毒性 試験	0、356、445、556、 695、869、1,086	雌雄：356 未満 雌雄：自発運動低下、うずくまり、腹臥位姿勢
	90 日間亜急性 毒性試験	0、2.5、5、10、50	雄：50 雌：10 雄：毒性所見なし 雌：流涎
	発生毒性試験	0、5、15、50	母動物：5 胎児：15 母動物：体重増加抑制(妊娠 6～16 日)及び摂餌量 減少(妊娠 7～14 日、16 日) 胎児：骨格変異(第 7 腰椎)
マウス	急性毒性 試験	0、228、285、336、 445、556、695	雌雄：228 未満 雌雄：自発運動低下、流涎、自発運動増加、うず くまり
イヌ	1 年間慢性毒性 試験	0、0.5、3、15、100	雌雄：3 雌雄：嘔吐(雌雄全例：投与 1 時間以降)
ARfD			NOAEL：3 SF：100 ARfD：0.03
ARfD 設定根拠資料			イヌ 1 年間慢性毒性試験

ARfD：急性参照用量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

¹⁾：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

Ⅲ-2. 食品健康影響評価【メタムナトリウム塩及びメタムカリウム塩】

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

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

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

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

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

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

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

各試験における無毒性量等は表 62 に、単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等は表 63 に示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 0.75 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.0075 mg/kg 体重/日を ADI と設定した。

また、メタムナトリウム塩及びメタムカリウム塩の単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラット及びウサギを用いた発生毒性試験の 2.16 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.021 mg/kg 体重を ARfD と設定した。

なお、ばく露評価対象物質については総合評価において設定した。

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

表 62 メタムナトリウム塩の各試験における無毒性量等

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

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

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

注) NOAEL：無毒性量、NOEL：無影響量、SF：安全係数、ADI：許容一日摂取量、／：資料なし

1)：無毒性量には最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

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

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

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

表 63 メタムナトリウム塩の単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

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

ARfD：急性参照用量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

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

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

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

＜別紙２：検査値等略称＞

略称	名称
ai	有効成分量(active ingredient)
Alb	アルブミン
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(GPT)]
ALP	アルカリホスファターゼ
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ(GOT)]
AUC	薬物濃度曲線下面積
ChE	コリンエステラーゼ
Chol	コレステロール
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
C _{max}	最高濃度
DT ₅₀	半減期
Glob	グロブリン
Hb	ヘモグロビン(血色素量)
HPLC	高速液体クロマトグラフ
Ht	ヘマトクリット値
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
TAR	総投与(処理)放射能
TG	トリグリセリド
TLC	薄層クロマトグラフィ
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
UDS	不定期 DNA 合成

略称	名称
WBC	白血球数

＜別紙 3-1：作物残留試験成績（国内）【メタムアンモニウム塩】＞

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (kg ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)							
					MITC				メタムアンモニウム塩 [#]			
					公的分析機関		社内分析機関		公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
こんにゃく (露地) (球茎) 平成4年度	1	150	1	169	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.008	<0.008
	1			171	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.008	<0.008
だいこん (露地) (根部) 平成6年度	1	150	1	74	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1			62	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
だいこん (露地) (根部) 平成6年度	1	150	1	74	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1			62	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
だいこん (露地) (つまみ菜) 平成6年度	1	150	1	24			<0.003	<0.003			<0.005	<0.005
	1			23			<0.003	<0.003			<0.005	<0.005
だいこん (露地) (間引き菜) 平成6年度	1	150	1	35			<0.003	<0.003			<0.005	<0.005
	1			34			<0.003	<0.003			<0.005	<0.005
はくさい (露地) (茎葉) 平成6年度	1	150	1	75	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1			97	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
キャベツ (露地) (葉球) 平成5年度	1	150	1	69	<0.003	<0.003	<0.002	<0.002	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004
	1			77	<0.003	<0.003	<0.002	<0.002	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004
たまねぎ (露地) (りん茎) 平成5年度	1	150	1	280	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1			259	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
根深ねぎ (露地) (茎葉) 平成5、6年度	1	150	1	269	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004
	1			253	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004
葉ねぎ (露地) (茎葉) 平成5、6年度	1	150	1	269			<0.003	<0.003			<0.005	<0.005
	1			224			<0.003	<0.003			<0.005	<0.005

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (kg ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)							
					MITC				メタムアンモニウム塩 [#]			
					公的分析機関		社内分析機関		公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
トマト (施設) (果実) 平成11年度	1	150	1	115	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1			96	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
きゅうり (施設) (果実) 平成5年度	1	150	1	56	<0.003	<0.003	0.003	0.003	<0.005	<0.005	0.005	0.005
	1		1	58	<0.003	<0.003	0.003	0.003	<0.005	<0.005	0.005	0.005
すいか (露地) (果実) 平成5年度	1	150	1	91	<0.003	<0.003	0.003	0.002	<0.005	<0.005	0.005	0.004
			1	107	<0.003	<0.003	<0.002	<0.002	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004
ほうれんそう (施設) (茎葉) 平成11年度	1	150	1	60	0.009	0.008	0.008	0.007	0.015	0.014	0.013	0.012
			1	55	0.007	0.007	0.006	0.006	0.012	0.012	0.011	0.011
ほうれんそう (施設) (茎葉) 平成12年度	1	150	1	54			0.014	0.014			0.023	0.023
			1	61			0.011	0.010			0.019	0.017
			1	68			0.007	0.007			0.012	0.012
	1		1	48			0.014	0.014			0.024	0.024
			1	55			0.012	0.012			0.020	0.020
			1	62			0.009	0.008			0.015	0.014
いちご (施設) (果実) 平成12年度	1	200	1	104	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		1	118	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005

注) 使用製剤：液剤（50%）

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

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

/：分析を実施しなかった。

全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

<別紙 3-2 : 作物残留試験成績 (国内) 【メタムナトリウム塩】 >

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (kg ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)#							
					MITC(MITC 換算)				メタムナトリウム塩			
					公的分析機関		社内分析機関		公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
ばれいしょ (露地) (塊茎) 平成 16、19 年度	1	180	1	134	0.03	0.03	0.02	0.02				
	1	240	1	104	0.005	0.005	<0.005	<0.005				
さといも (露地) (塊茎) 平成 6 年度	1	120	1	196	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		1	230	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
さといも (露地) (塊茎) 平成 10 年度	1	180	1	195	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003				
	1		1	193	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003				
かんしょ (露地) (塊根) 平成 7 年度	1	180	1	144	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005
	1		1	137	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005
やまのいも (露地) (塊茎) 平成 19 年度	1	180	1	196	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005				
	1		1	209	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005				
こんにゃく いも (露地) (球茎) 平成 4 年度	1	120	1	166	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			1	177	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		1	159	0.007	0.007	0.005	0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			1	169	0.006	0.006	0.005	0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
こんにゃく いも (露地) (球茎) 平成 21 年度	1	180	1	207	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01				
	1		1	156	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01				
だいこん (露地) (根部) 平成 3 年度	1	120	1	74	<0.005	<0.005	<0.001	<0.001	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
	1		1	98	<0.005	<0.005	<0.001	<0.001	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (kg ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg) [#]							
					MITC(MITC 換算)				メタムナトリウム塩			
					公的分析機関		社内分析機関		公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
だいこん (露地) (根部) 平成 11 年度	1	180	1	77	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003				
	1		1	69	0.005	0.005	0.003	0.003				
だいこん (露地) (葉部) 平成 3 年度	1	120	1	74	<0.005	<0.005	<0.001	<0.001	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		1	98	0.011	0.011	<0.001	<0.001	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
だいこん (露地) (葉部) 平成 11 年度	1	180	1	77	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003				
	1		1	69	0.006	0.006	0.005	0.005				
だいこん (露地) (幼葉) 平成 5 年度	1	120	1	28			0.036	0.032			<0.005	<0.005
			1	35			0.015	0.015			<0.005	<0.005
	1		1	31			0.032	0.030			<0.005	<0.005
			1	38			0.025	0.023			<0.005	<0.005
かぶ (露地) (根部) 平成 6 年度	1	120	1	122	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		1	66	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
かぶ (露地) (葉部) 平成 6 年度	1	120	1	122	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		1	66	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
はくさい (露地) (茎葉) 平成 7 年度	1	240	1	78	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		1	130	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
キャベツ (露地) (葉球) 平成 8 年度	1	240	1	98	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		1	130	0.006	0.006	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005
チンゲンサイ (施設) (茎葉) 平成 22 年度	1	180	1	44	<0.01	<0.01	0.02	0.02				
	1		1	45	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01				

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (kg ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg) [#]							
					MITC(MITC 換算)				メタムナトリウム塩			
					公的分析機関		社内分析機関		公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
ブロッコリー (露地) (花蕾) 平成 18 年度	1	180～ 190	1	90	<0.006	<0.006	<0.005	<0.005				
	1		1	98	<0.006	<0.006	<0.005	<0.005				
ごぼう (露地) (根部) 平成 4 年度	1	120	1	161	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		1	182	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
レタス (露地) (茎葉) 平成 13 年度	1	180	1	63	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003				
	1		1	60	<0.003	<0.003	0.003	0.003				
たまねぎ (露地) (茎葉) 平成 13 年度	1	240	1	174	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003				
	1		1	296	0.009	0.008	0.005	0.005				
ねぎ (露地) (茎葉) 平成 11 年度	1	180	1	66	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003				
	1	60	1	84	<0.003	<0.003	0.003	0.003				
ねぎ (露地) (茎葉) 平成 12 年度	1	180	1	61	0.005	0.005	0.003	0.003				
ねぎ (露地) (茎葉) 平成 12 年度	1	180	1	195			<0.002	<0.002				
	1	222	1	167			<0.002	<0.002				
にんにく (露地) (麟茎) 平成 19 年度	1	180	1	293			0.02	0.02				
	1		1	278			0.02	0.02				
にら (露地) (茎葉) 平成 15 年度	1	180	1	213	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005				
	1		1	137	0.005	0.005	<0.005	<0.005				

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (kg ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg) [#]							
					MITC(MITC 換算)				メタムナトリウム塩			
					公的分析機関		社内分析機関		公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
にんじん (露地) (根部) 平成 3 年度	1	120	1	126	<0.005	<0.005	<0.001	<0.001	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		1	133	<0.005	<0.005	<0.001	<0.001	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		1	145	<0.005	<0.005	<0.001	<0.001	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		1	152	<0.005	<0.005	<0.001	<0.001	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
にんじん (露地) (根部) 平成 12 年度	1	180	1	158	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003				
	1		1	127	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003				
トマト (施設) (果実) 平成 3 年度	1	120	1	79	<0.005	<0.005	<0.001	<0.001	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		1	76	<0.005	<0.005	0.002	0.002	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
トマト (施設) (果実) 平成 13 年度	1	180	1	67	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003				
	1		1	108	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003				
ピーマン (施設) (果実) 平成 7 年度	1	120	1	70	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	0.008	0.008
	1		1	59	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005
ピーマン (施設) (果実) 平成 21 年度	1	240	1	75	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01				
	1		1	83	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01				
なす (施設) (果実) 平成 6 年度	1	120	1	59	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		1	77	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
なす (施設) (果実) 平成 22 年度	1	240	1	84	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01				
	1		1	76	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01				

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (kg ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg) [#]							
					MITC(MITC 換算)				メタムナトリウム塩			
					公的分析機関		社内分析機関		公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
きゅうり (施設) (果実) 平成 3 年度	1	120	1	62	<0.005	<0.005	<0.001	<0.001	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			1	69	<0.005	<0.005	<0.001	<0.001	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		1	49	<0.005	<0.005	0.002	0.002	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			1	56	<0.005	<0.005	0.003	0.003	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
きゅうり (施設) (果実) 平成 12 年度	1	180	1	46	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003				
	1		1	86	0.006	0.006	0.003	0.003				
かぼちゃ (施設) (果実) 平成 12、13 年度	1	180	1	109	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003				
	1		1	87	0.003	0.003	0.003	0.003				
	1	300	1	99	0.034	0.034	0.020	0.020				
すいか (施設) (果実) 平成 4 年度	1	120	1	86	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		1	91	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
すいか (施設) (果実) 平成 10 年度	1	180	2 ^a	77	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003				
	1		2 ^a	91	0.023	0.023	0.023	0.022				
すいか (施設) (果実) 平成 13、14 年度	1	180	1	184	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003				
	1		1	104	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003				
メロン (施設) (果実) 平成 4 年度	1	120	1	106	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		1	113	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
メロン (施設) (果実) 平成 16 年度	1	240	1	137	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005				
	1		1	96	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005				

[illegible]

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (kg ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg) [#]							
					MITC(MITC 換算)				メタムナトリウム塩			
					公的分析機関		社内分析機関		公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
いちご (施設) (果実) 平成 11 年度	1	180	1	96	<0.003	<0.003	<0.002	<0.002				
	1		1	131	<0.003	<0.003	<0.002	<0.002				

注) 使用製剤：液剤（30%）

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

／：分析を実施しなかった。

- ・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。
- ・農薬の使用回数が登録又は申請された使用方法から逸脱している場合は、使用回数に^aを付した。

<参照>

食品、添加物の規格基準（昭和 年厚生省告示 号）の一部を改正する件（平成 年 月 日付け厚生労働省告示第 号）

食品健康影響評価について（平成 年 月 日付け厚生労働省発食安 第 号）

農薬抄録 カーバム（殺虫剤）（平成 年 月 日改訂）：ダウ・ケミカル日本株式会社、一部公表

農薬抄録 カーバムナトリウム塩（殺菌剤）（平成 年 月 日改訂）：バックマン・ラボラトリーズ株式会社、一部公表

豪州④：

III

、未公表

人工胃液中に於けるカーバム 塩及びカーバム 塩のメチルイソチオシアネートへの分解速度測定試験：（財）残留農薬研究所、 年、未公表

キルパー分解速度測定試験：バックマンラボラトリーズ株式会社、 年、未公表

食品健康影響評価の結果の通知について（平成 年 月 日付け府食第 号）

食品、添加物等の規格基準（昭和 年厚生省告示第 号）の一部を改正する件（平成 年 月 日付け厚生労働省告示第 号）

食品健康影響評価の結果の通知について（令和元年 月 日付け府食第 号）

食品、添加物等の規格基準（昭和 年厚生省告示 号）の一部を改正する件（令和 年 月 日付け令和 年厚生労働省告示第 号）

食品健康影響評価について（令和 年 月 日付け厚生労働省発健生 5 号）