資料７－２

農薬評価書

メトブロムロン

（第２版）

令和８年（２０２６年）１月

食品安全委員会

目　次

頁

○　審議の経緯 4
○　食品安全委員会委員名簿 4
○　食品安全委員会農薬第三専門調査会専門委員名簿 5
○　要　約 7

Ⅰ．評価対象農薬の概要 8
　１．用途 8
　２．有効成分の一般名 8
　３．化学名 8
　４．分子式 8
　５．分子量 8
　６．構造式 8
　７．物理的化学的性状 8
　８．開発の経緯 9

Ⅱ．安全性に係る試験の概要 10
　１．土壌中動態試験 10
　　（１）好気的土壌中動態試験 10
　　（２）土壌表面光分解試験 10
　　（３）土壌吸脱着試験 10
　２．水中動態試験 11
　　（１）加水分解試験 11
　　（２）水中光分解試験（緩衝液及び自然水） 11
　３．土壌残留試験 12
　４．植物、家畜等における代謝及び残留試験 12
　　（１）植物代謝試験 12
　　（２）作物残留試験 18
　５．動物体内動態試験 18
　　（１）ラット① 18
　　（２）ラット② 21
　　（３）ラット③ 23
　　（４）ラット④ 25
　　（５）ラット⑤ 27
　　（６）ラット⑥＜参考資料＞ 28
　６．急性毒性試験等 29
　　（１）急性毒性試験（経口投与） 29

（２）一般薬理試験 30
７．亜急性毒性試験..... 31
（１）28 日間亜急性毒性試験（ラット） 31
（２）90 日間亜急性毒性試験（ラット） 32
（３）28 日間亜急性毒性試験（マウス） 33
（４）90 日間亜急性毒性試験（イヌ） 34
８．慢性毒性試験及び発がん性試験..... 35
（１）１年間慢性毒性試験（イヌ） 35
（２）２年間慢性毒性試験（ラット） 36
（３）24 か月間発がん性試験（ラット） 37
（４）24 か月間発がん性試験（マウス） 38
９．神経毒性試験..... 38
（１）急性神経毒性試験（ラット） 38
１０．生殖発生毒性試験..... 39
（１）２世代繁殖試験（ラット） 39
（２）発生毒性試験（ラット） 40
（３）発生毒性試験（ウサギ） 41
１１．遺伝毒性試験..... 41
１２．経皮投与、吸入ばく露等試験..... 42
（１）急性毒性試験（経皮投与及び吸入ばく露：原体)..... 42
（２）眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 43
（３）28 日間亜急性経皮毒性試験（ラット） 43
１３．その他の試験..... 44
（１）４週間反復経口投与９週間回復試験（ラット）..... 44
（２）Hershberger 試験..... 45

Ⅲ．安全性に係る試験の概要（代謝物）..... 46
１．急性毒性試験等..... 46
（１）急性毒性試験（経口投与、代謝物） 46
２．亜急性毒性試験..... 46
（１）28 日間亜急性毒性試験（ラット、代謝物Ⅰ） 46
（２）28 日間亜急性毒性試験（ラット、代謝物Ⅱ） 47
（３）28 日間亜急性毒性試験（ラット、代謝物Ⅲ） 48
３．遺伝毒性試験（代謝物）..... 49

Ⅳ．食品健康影響評価..... 51
・別紙１：代謝物/分解物略称..... 58
・別紙２：検査値等略称..... 59

・別紙３：作物残留試験成績 60
・参照 62

＜審議の経緯＞

―第１版関係－

2021 年	8 月	11 日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（新規：ばれいしょ、だいず等）
2022 年	1 月	19 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（厚生労働省発生食 0119 第 8 号）、関係書類の接受（参照 1～78）
2022 年	1 月	25 日	第 845 回食品安全委員会（要請事項説明）
2022 年	3 月	18 日	第 14 回農薬第三専門調査会
2022 年	4 月	18 日	第 16 回農薬第三専門調査会
2022 年	5 月	24 日	第 859 回食品安全委員会（報告）
2022 年	5 月	25 日	から 6 月 23 日まで　国民からの意見・情報の募集
2022 年	8 月	1 日	農薬第三専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2022 年	8 月	9 日	第 870 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 80）
2023 年	7 月	26 日	残留農薬基準告示（参照 81）

－第２版関係－

2025 年	4 月	18 日	農林水産省から消費者庁へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：たまねぎ）
2025 年	9 月	24 日	内閣総理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（消食基第 580 号）、関係書類の接授（参照 82～86）
2025 年	9 月	30 日	第 998 回食品安全委員会（要請事項説明）
2025 年	11 月	21 日	第 39 回農薬第三専門調査会
2026 年	1 月	13 日	農薬第三専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2026 年	1 月	20 日	第 1010 回食品安全委員会（報告） （1 月 22 日付け内閣総理大臣へ通知）

＜食品安全委員会委員名簿＞

（2024 年 6 月 30 日まで）

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

（2026 年 1 月 6 日まで）

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

（2026 年 1 月 7 日から）
祖父江友孝（委員長）
浅野　哲（委員長代理　第一順位）
頭金正博（委員長代理　第二順位）
春日文子（委員長代理　第三順位）
小島登貴子
杉山久仁子
松永和紀

＜食品安全委員会農薬第三専門調査会専門委員名簿＞

（2022 年 3 月 31 日まで）

松本清司（座長）	栗形麻樹子*	山本雅子
平林容子（座長代理）	古武弥一郎	若栗　忍
小澤正吾	中島美紀	渡邉栄喜
久野壽也	山手丈至	*：2021 年 9 月 30 日まで

（2024 年 3 月 31 日まで）

平林容子（座長）	小嶋五百合	安彦行人
義澤克彦（座長代理）	古武弥一郎	山手丈至
小澤正吾	杉山圭一*	渡邉栄喜
久野壽也	八田稔久	渡辺雅彦
栗形麻樹子		*：2023 年 9 月 30 日まで

（2024 年 4 月 1 日から）

平林容子（座長）	佐能正剛	渡邉栄喜
山手丈至（座長代理）	杉山圭一*	渡辺雅彦
久野壽也	中島美紀	*：2025 年 10 月 1 日から
小嶋五百合	八田稔久	

＜第 14 回農薬第三専門調査会専門参考人名簿＞

栗形麻樹子（国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター　毒性部第二室長）
八田稔久　（金沢医科大学医学部教授）
増村健一　（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　変異遺伝部第三室長）
義澤克彦　（武庫川女子大学食物栄養科学部食創造科学科教授）

＜第 16 回農薬第三専門調査会専門参考人名簿＞

中島美紀　（金沢大学新学術創成研究機構ナノ生命科学研究所教授）
松本清司　（信州大学名誉教授）
山本雅子　（麻布大学名誉教授）

＜第 39 回農薬第三専門調査会専門参考人名簿＞

小澤正吾　（元岩手医科大学薬学部教授）
栗形麻樹子（帝京平成大学健康医療スポーツ学部医療スポーツ学科教授）
豊田武士　（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部長）

要　約

尿素系除草剤である「メトブロムロン」（CAS No. 3060-89-7）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。第 2 版への改訂に当たっては、リスク管理機関から、植物代謝試験（たまねぎ）及び作物残留試験（たまねぎ）の成績等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、植物代謝（ばれいしょ、ラムズレタス等）、作物残留、動物体内動態（ラット）、亜急性毒性（ラット、マウス及びイヌ）、慢性毒性（ラット及びイヌ）、発がん性（ラット及びマウス）、急性神経毒性（ラット）、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。

各種毒性試験の結果から、メトブロムロン投与による影響は、主に血液（溶血性貧血）に認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物中のばく露評価対象物質をメトブロムロン（親化合物のみ）と設定した。

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雄の無毒性量 0.46 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 0.0046 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量（ADI）と設定した。

また、メトブロムロンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量又は最小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雄の無毒性量 1.59 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 0.015 mg/kg 体重を急性参照用量（ARfD）と設定した。

Ⅰ．評価対象農薬の概要

１．用途

除草剤

２．有効成分の一般名

和名：メトブロムロン

英名：metobromuron（ISO 名）

３．化学名

IUPAC

和名：3-(4-ブロモフェニル)-1-メトキシ-1-メチルウレア

英名：3-(4-bromophenyl)-1-methoxy-1-methylurea

CAS（No. 3060-89-7）

和名：*N*'-(4-ブロモフェニル)-*N*-メトキシ-*N*-メチルウレア

英名：*N*'-(4-bromophenyl)-*N*- methoxy-*N*-methylurea

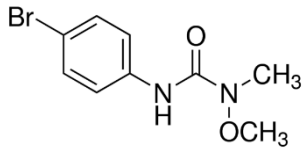
４．分子式

$C_9H_{11}BrN_2O_2$

５．分子量

259.1

６．構造式



７．物理的化学的性状

融点	: 95.6～97.5℃
沸点	: 測定不能（173℃で分解）
密度	: 1.52 g/cm^3（20℃）
蒸気圧	: 1.44×10^{-4} Pa（20℃） 2.19×10^{-4} Pa（25℃）
外観(色調及び形状)、臭気	: 淡黄色個体（結晶）、かび臭いナフタレン臭
水溶解度	: 329 mg/L（pH 7、20℃）
オクタノール/水分配係数	: log P_{ow} = 2.48（20℃）

解離定数　　：pK_a = 12.0（20℃）

８．開発の経緯

メトブロムロンは、尿素系除草剤である。雑草の発芽とともに幼根から吸収され、地上部に移行し、光化学系Ⅱのプラストキノンによる電子伝達を阻害することで、雑草を枯死させると考えられている。

日本では、2023 年 8 月に初回農薬登録されており、海外では、欧州、豪州等においてばれいしょに対して登録されている。

第 2 版では、農薬取締法に基づく農薬登録申請（適用拡大：たまねぎ）の要請がなされている。

Ⅱ．安全性に係る試験の概要

各種動態及び代謝試験［Ⅱ．１、２、４及び５］は、メトブロムロンのフェニル環の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「[phe-^{14}C]メトブロムロン」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からメトブロムロンの濃度（mg/kg 又は μg/g）に換算した値として示した。

代謝物/分解物略称及び検査値等略称は、別紙 1 及び 2 に示されている。

１．土壌中動態試験[1]

（１）好気的土壌中動態試験

[phe-^{14}C]メトブロムロンを用いて、好気的土壌中動態試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 1 に示されている。（参照 2、16）

表１　好気的土壌中動態試験の概要及び結果

試験条件	土壌	認められた分解物	推定半減期
2.62 mg/kg 乾土、pF2.0～2.5 相当の水分含量、20±2℃、暗所、118 日間インキュベート	シルト質壌土(フランス)	I、II、III、IV、$^{14}CO_2$	24.6 日
	埴土(ドイツ)		28.4 日
	壌質砂土(ドイツ)		49.7 日
	砂壌土(イギリス)		40.3 日

（２）土壌表面光分解試験

[phe-^{14}C] メトブロムロンを用いて、土壌表面光分解試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 2 に示されている。（参照 2、17）

表２　土壌表面光分解試験の概要及び結果

試験条件	土壌	認められた分解物	推定半減期 [a]
5.06 mg/kg 乾土、22±1℃、キセノンランプ(光強度：47.2 W/m^2)、30 日間照射(12 時間-明、12 時間-暗)	砂壌土(スイス)	II、III、$^{14}CO_2$	57.3 日(174 日)

[a]：括弧内は東京（北緯 35 度）の春季自然太陽光換算値

（３）土壌吸脱着試験

[phe-^{14}C]メトブロムロンを用いて、土壌吸脱着試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 3 に示されている。（参照 2、18、19）

[1] いずれの試験においても、土性は USDA 分類に基づく。

表３　土壌吸脱着試験の概要及び結果

供試土壌	K_F^{ads}	$K_F^{ads}{}_{oc}$	K_F^{des}	$K_F^{des}{}_{oc}$
シルト質壌土(フランス)、シルト質壌土(イギリス)、埴土(ドイツ)、壌質砂土(ドイツ)、砂壌土(イギリス)	2.30～7.82	122～199	7.60～16.5	352～659
火山灰土(茨城)	21.0	432	／	／

K_F^{ads}：Freundlich の吸着係数、$K_F^{ads}{}_{oc}$：有機炭素含有率により補正した吸着係数
K_F^{des}：Freundlich の脱着係数、$K_F^{des}{}_{oc}$：有機炭素含有率により補正した脱着係数
／：実施せず

２．水中動態試験

（１）加水分解試験

[phe-^{14}C]メトブロムロンを用いて、加水分解試験が実施された。
試験の概要及び結果については表 4 に示されている。（参照 2、20）

表４　加水分解試験の概要及び結果

試験条件	緩衝液	認められた分解物 [a]	推定半減期
10.8 mg/L、20、50 及び 70℃、暗所、最長 14 日間インキュベート	pH 4(滅菌クエン酸緩衝液)	II、III、IV、XV	－(20℃) 31.5 日(50℃) 1.6 日(70℃)
	pH 7(滅菌リン酸緩衝液)		－(20℃) 27.2 日(50℃) 1.6 日(70℃)
	pH 9(滅菌ホウ酸緩衝液)		－(20℃) 32.6 日(50℃) 1.6 日(70℃)

[a]：20℃では分解は認められなかった
－：算出されず

（２）水中光分解試験（緩衝液及び自然水）

[phe-^{14}C]メトブロムロンを用いて、水中光分解試験が実施された。
試験の概要及び結果は表 5 に示されている。（参照 2、21）

表５　水中光分解試験（緩衝液及び自然水）の概要及び結果

試験条件	供試水	認められた分解物	推定半減期 [b]
6.28 及び 6.37mg/L、24.9±0.2℃、キセノン光(37.3W/m²)、最長 15 日間連続照射	滅菌リン酸緩衝液(pH 7)+アセトン/アセトニトリル混液(1%) [a]	XV、XX、II、III、IV、$^{14}CO_2$	5.6 日 (26.9 日)
6.51mg/L、25.1±0.2℃、キセノン光(37.9W/m²)、最長 15 日間連続照射	滅菌リン酸緩衝液(pH 7)+アセトニトリル(1%) [a]	XV、XXII、XXI、II、IV、$^{14}CO_2$	－
2 mg/L、25±0.9℃、キセノン光(21.6 W/m²)、最長 10 日間連続照射	自然水[河川水(茨城県)、pH 7.9]	XV、XXI、XXII、$^{14}CO_2$	1.8 日 (5.0 日)

－：算出されず
[a]：溶解補助剤として添加
[b]：括弧内は東京（北緯 35 度）の春季自然太陽光換算値

３．土壌残留試験

メトブロムロンを分析対象化合物とした土壌残留試験が実施された。

試験の概要及び結果は表 6 に示されている。（参照 2、23）

表６　土壌残留試験の概要及び結果

試験	濃度 (処理回数)	土壌	推定半減期
ほ場試験 (畑地)	2,050 g ai /ha [a] (1 回)	洪積土・埴壌土(福島)	42.1 日
		火山灰土・軽埴土(茨城)	23.2 日

[a]：41.0%フロアブル剤を使用

４．植物、家畜等における代謝及び残留試験

（１）植物代謝試験

① ばれいしょ－１

ばれいしょ（品種：Bintje）に、フロアブル剤に調製した[phe-^{14}C]メトブロムロンを 2,500 g ai/ha の用量で種芋植付け 5 日後に土壌処理し、処理 17、34、63 及び 111 日後に葉、処理 63 及び 111 日後に塊茎、処理 2、17、34、63 及び 111 日後に土壌（表層 0～5 及び 5～10 cm）をそれぞれ採取して、植物代謝試験が実施された。

各試料における放射能分布及び代謝物は表 7 に示されている。

塊茎全体中の総残留放射能は 0.085～0.096 mg/kg であった。未変化のメトブロムロンは、処理 63 日後で 0.0031 mg/kg、処理 111 日後で検出限界（0.001 mg/kg）未満であった。主要成分として代謝物 III が最大で 19.1%TRR 認められた。そのほかに代謝物 I 及び II が認められたが、5%TRR 未満であった。多くの未同定代謝物が検出され、単一成分では処理 63 日後に最大で 10.5%TRR 認められたが、残留値は僅か（0.0089 mg/kg）であった。処理 111 日後における塊茎全

体中の抽出残渣は 67.9%TRR 認められ、そのうち 33.5%TRR が加水分解後の再結晶化によりグルコサゾンとして認められ、デンプン画分への放射能の取り込みが示唆された。

葉中の総残留放射能は 0.173～1.75 mg/kg であり、未変化のメトブロムロンが処理 63 日後で 0.181 mg/kg、処理 111 日後で検出限界（0.006 mg/kg）未満であった。主要成分として代謝物 I が最大で 14.0%TRR、代謝物 III が最大で 10.7%TRR、代謝物 XIX が最大で 10.3%TRR、代謝物 II が最大で 7.3%TRR 認められた。（参照 2、10、11）

表７　各試料における放射能分布及び代謝物（%TRR）

試料		処理後日数(日)	総残留放射能(mg/kg)	抽出画分	メトブロムロン	代謝物	ソックスレー抽出	抽出残渣
塊茎	全体	63	0.085	60.3[a] (0.0513)	3.6 (0.0031)	III[19.1(0.0162)]、II[3.2(0.0027)]	1.5 (0.0013)	40.9 (0.0348)
	全体	111	0.096	33.8[a] (0.0324)	<0.001	III[18.2(0.0175)]、II[1.3(0.0012)]、I[0.6(0.0006)]	0.9 (0.0009)	67.9 (0.0652)
	可食部		0.095	34.2[a] (0.0325)	<0.001	III[18.6(0.0177)]、II[1.2(0.0011)]、I[0.6(0.0006)]	0.7 (0.0007)	68.5 (0.0651)
	皮		0.107	32.6[a] (0.0349)	<0.001	III[15.3(0.0164)]、II[1.3(0.0014)]、I[0.9(0.0010)]	1.9 (0.0020)	63.1 (0.0675)
葉		17	0.330	96.1	(0.093)		3.2	8.5
		34	0.978	88.2	(0.229)		1.2	7.5
		63	1.75	87.8[a] (1.54)	10.3 (0.181)	I[14.0(0.245)]、III[10.7(0.188)]、XIX[10.3(0.181)]、II[7.3(0.128)]	1.0 (0.018)	8.5 (0.149)
		111	0.173	78.6[a] (0.136)	<0.006	I[13.8(0.024)]、III[10.3(0.018)]、XIX[7.2(0.012)]、II[7.1(0.012)]	4.0 (0.007)	19.9 (0.034)
土壌	0～5 cm	2	5.92	97.2	(5.37)			2.8
	0～5 cm	17	3.22	75.6	(2.30)		5.9	19.7
	0～5 cm	34	3.99	69.7	(2.55)		5.4	27.5
	5～10 cm		0.503	50.4	(0.222)		4.4	46.5
	0～5 cm	63	4.42	42.9	(1.55)		9.6	57.0
	5～10 cm		1.41	27.1	(0.272)		3.4	67.3
	0～5 cm	111	2.23	10.6	(0.103)		5.3	83.5
	5～10 cm		0.671	8.6	<0.004		4.2	82.5

／：該当なし　()：mg/kg
[a]：抽出画分中の各成分の合計値

② ばれいしょ－２

温室内でポット栽培したばれいしょ（品種：男爵芋）に、フロアブル剤に調製

した[phe-^{14}C]メトブロムロンを 2,500 g ai/ha の用量で、種芋植付け 6 日後に土壌処理し、処理 48、73 及び 105 日後に塊茎及び茎葉をそれぞれ採取して、植物代謝試験が実施された。

ばれいしょ各試料における放射能分布及び代謝物は表 8 に示されている。

塊茎中の総残留放射能は 0.506～1.09 mg/kg であった。未変化のメトブロムロンは、最大で 15.3%TRR 認められた。主要代謝物として III が最大で 12.5%TRR 認められた。そのほかに、代謝物 I、II、XVI、XVII、XVIII 及び XIX が認められたが、いずれも 3%TRR 未満であった。

茎葉中の総残留放射能は 5.99～104 mg/kg であり、未変化のメトブロムロンが 0.83%TRR～22.3%TRR 認められた。主要代謝物として III 及び XIX が 10%TRR を超えて認められた。（参照 2、11）

表８－１　ばれいしょ各試料における放射能分布（%TRR）

試料	処理後日数	総残留放射能 (mg/kg)	抽出画分	抽出残渣
塊茎	48	1.09	57.2 (0.622)	42.8(0.466)
	73	0.558	32.2 (0.180)	67.8(0.378)
	105	0.506	28.1 (0.142)	71.9(0.364)
茎葉	48	5.99	87.1 (5.22)	12.9(0.770)
	73	14.9	86.0 (12.9)	14.0(2.09)
	105	104	86.7 (90.6)	13.3(13.9)

( )：mg/kg

表８－２　ばれいしょ各試料における代謝物（%TRR）

試料	処理後日数	メトブロムロン	代謝物							
			I	II	III	XVI	XVII	XVIII	XIX	未同定 [a]
塊茎	48	15.3 (0.167)	1.33 (0.014)	2.46 (0.027)	5.71 (0.062)	1.61 (0.017)	0.19 (0.002)	0.01 (<0.001)	1.03 (0.011)	18.1 (0.197)
	73	0.14 (0.001)	0.24 (0.001)	2.20 (0.012)	7.96 (0.044)	0.03 (<0.001)	0.03 (<0.001)	0.55 (0.003)	0.03 (<0.001)	11.2 (0.063)
	105	0.03 (<0.001)	0.03 (<0.001)	1.54 (0.008)	12.5 (0.063)	0.03 (<0.001)	0.02 (<0.001)	0.09 (<0.001)	0.04 (<0.001)	1.90 (0.010)
茎葉	48	22.3 (1.34)	5.10 (0.305)	3.34 (0.200)	12.5 (0.748)	1.67 (0.100)	4.04 (0.242)	ND	15.2 (0.911)	20.8 (1.25)
	73	2.18 (0.326)	0.88 (0.132)	4.45 (0.666)	11.0 (1.65)	2.76 (0.413)	3.95 (0.590)	ND	21.2 (3.17)	30.3 (4.53)
	105	0.83 (0.862)	1.90 (1.98)	4.68 (4.83)	11.7 (12.2)	2.75 (2.87)	5.71 (5.96)	ND	17.4 (18.2)	32.8 (34.2)

ND：検出されず　( )：mg/kg

[a]：複数代謝物の合計。単一成分では塊茎で最大 2.10%TRR、茎葉で最大 6.81%TRR であった。

③ ラムズレタス

野外のコンテナに播種したラムズレタス（品種：*Holländischer*）に、フロアブル剤に調製した[phe-^{14}C]メトブロムロンを 776 g ai/ha の用量で播種 1 日後に土壌処理し、処理 34 日後に未成熟葉、処理 52 日後に成熟葉を採取して、植物代謝試験が実施された。

ラムズレタス各試料における放射能分布及び代謝物は表 9 に示されている。

総残留放射能は未成熟葉で 2.42 mg/kg、成熟葉で 0.465 mg/kg であった。

試料中に未変化のメトブロムロンは認められず、葉における主要成分として代謝物 III の抱合体である XVI が 10%TRR を超えて認められた。また、代謝物 I、II、III 及び XVII のほか、15 種類の未同定代謝物が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。（参照 2、12、13、15）

表９　ラムズレタス各試料における放射能分布及び代謝物（%TRR）

処理後日数	試料	総残留放射能 (mg/kg)	抽出画分	メトブロムロン	代謝物	抽出残渣
34	未成熟葉	2.42	76.2 (1.84)	ND	XVI [24.7(0.598)] XVII [9.05(0.219)] III [4.74(0.115)] I [3.83(0.093)]	23.8 (0.577)
52	成熟葉	0.465	71.7 (0.333)	ND	XVI [17.4(0.0807)] XVII [9.43(0.0440)] III [7.75(0.0360)] II [1.11(0.00516)] I [1.05(0.00486)]	28.3 (0.132)

ND：検出されず　( )：mg/kg
注）未成熟葉では 14 種類、成熟葉では 15 種類の未同定代謝物が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。

④ ひまわり

温室内のポットに播種したひまわり（品種：*Bollil*）に、フロアブル剤に調製した[phe-^{14}C]メトブロムロンを 1,690 g ai/ha の用量で播種 1 日後に土壌処理し、処理 61 日後に地上部、処理 126 日後に種子、花及び茎を採取して、植物代謝試験が実施された。

ひまわり各試料における放射能分布及び代謝物は表 10 に示されている。

総残留放射能は、処理 126 日後では茎で最も高く、次いで花、種子の順に高かった。

全ての試料において未変化のメトブロムロンは認められなかった。地上部における主要成分として、代謝物 XVI、XVIII 及び XIX が 10%TRR を超えて認められた。種子における主要成分として、代謝物 III が 17.3%TRR（0.005 mg/kg）認められ、ほかに未同定代謝物が最大 18.9%TRR 認められたが、残留値は僅か

（0.006 mg/kg）であった。花における主要成分として、代謝物 III 及び XVI が、茎における主要成分として、代謝物 III、XVI 及び XIX がそれぞれ 10%TRR を超えて認められた。（参照 2、14、15）

表 10　ひまわり各試料における放射能分布及び代謝物（%TRR）

処理後日数	試料	総残留放射能 (mg/kg)	抽出画分	メトブロムロン	代謝物						抽出残渣
					II	III	XVI	XVIII	XIX	未同定※	
61	地上部	0.217	80.4 (0.174)	ND	2.1 (0.004)	3.8 (0.008)	14.5 (0.032)	20.9 (0.045)	16.2 (0.035)	23.1[a] (0.054)	19.6 (0.043)
126	種子	0.029	96.9 (0.028)	ND	ND	17.3 (0.005)	ND	ND	ND	54.5[b] (0.015)	3.1 (0.001)
	花	0.046	76.2 (0.035)	ND	ND	43.7 (0.020)	13.8 (0.006)	1.5 (0.001)	1.2 (0.001)	16.1[c] (0.008)	23.8 (0.011)
	茎	0.620	70.8 (0.439)	ND	0.1 (0.001)	13.3 (0.083)	11.0 (0.068)	1.8 (0.011)	16.7 (0.103)	28.0[d] (0.172)	29.2 (0.181)

ND：検出されず　（）：mg/kg
※：複数の代謝物の合計。
[a]：単一成分では最大で 5.2%TRR（0.011 mg/kg）であった。
[b]：単一成分では最大で 18.9%TRR（0.006 mg/kg）であった。
[c]：単一成分では最大で 6.6%TRR（0.003 mg/kg）であった。
[d]：単一成分では最大で 6.4%TRR（0.040 mg/kg）であった。

⑤ たまねぎ

温室内でポット栽培したたまねぎ（品種：ターボ）に、[phe-^{14}C]メトブロムロンを 2,050 g ai/ha の用量で 1 回土壌処理を行い、処理 27 日後（中間採取）及び 60 日後（最終収獲）の 2 時点で葉身部（葉）と葉鞘部（皮／可食部）を採取して、植物代謝試験が実施された。

たまねぎ各試料における放射能分布及び代謝物は表 11 に示されている。

総残留放射能は、処理 60 日後では葉身部が 2.30～7.10 mg/kg と最も高く、次いで皮、可食部の順であった。

葉における残留放射能の主要成分として、未変化のメトブロムロン（0.405～0.876 mg/kg、5.71%TRR～38.1%TRR）及び代謝物 III（0.111～0.802 mg/kg、4.84%TRR～11.3%TRR）が認められた。ほかに、代謝物 I、II、XVI、XVII、XVIII 及び XIX が検出されたが、いずれも 10%TRR 未満であった。

皮における残留放射能の主要成分として、未変化のメトブロムロン（0.060～0.114 mg/kg、38.8%TRR～44.2%TRR）が認められた。ほかに、代謝物 I、II、III、XVI、XVII、XVIII 及び XIX が検出されたが、いずれも 10%TRR 未満であった。（参照 83、84）

表 11　たまねぎ各試料における放射能分布及び代謝物（%TRR）

試料	処理後日数	総残留放射能 (mg/kg)	抽出画分 [a]	メトブロムロン	代謝物								抽出残渣
					I	II	III	XVI	XVII	XVIII	XIX	未同定代謝物 [b]	
葉	27	2.30	80.9 (1.86)	38.1 (0.876)	6.34 (0.147)	3.59 (0.082)	4.84 (0.111)	1.70 (0.039)	0.49 (0.011)	0.20 (0.005)	1.44 (0.033)	27.1 (0.627)	13.0 (0.300)
	60	7.10	59.1 (4.20)	5.71 (0.405)	1.37 (0.097)	3.33 (0.237)	11.3 (0.802)	1.00 (0.071)	0.67 (0.047)	0.01 (0.001)	0.31 (0.022)	31.9 (2.26)	39.6 (2.81)
皮	27	0.26	84.1 (0.216)	44.2 (0.114)	4.00 (0.010)	3.23 (0.008)	7.41 (0.019)	2.68 (0.007)	0.50 (0.001)	2.22 (0.006)	0.60 (0.002)	13.8 (0.036)	15.9 (0.041)
	60	0.16	74.7 (0.117)	38.8 (0.061)	2.54 (0.004)	4.32 (0.007)	3.78 (0.006)	1.45 (0.002)	1.64 (0.003)	1.53 (0.002)	0.66 (0.001)	17.1 (0.027)	25.3 (0.040)
可食部	27	0.009	87.8 (0.008)	／	／	／	／	／	／	／	／	／	12.2 (0.001)
	60	0.003	89.3 (0.003)	／	／	／	／	／	／	／	／	／	10.7 (0.0003)

( )：mg/kg、／：分析せず
[a]：葉は表面洗浄液を含む
[b]：複数の未同定代謝物が検出されたが、単一成分では葉で最大 5.35%TRR、皮で最大 3.51%TRR であった。

植物におけるメトブロムロンの主要代謝経路は、①*N*-脱メチル化による代謝物 I の生成、②メトキシ基の脱離による代謝物 II の生成、③それらに引き続くメチル基又はメトキシ基の脱離による代謝物 III の生成、④メトブロムロン並びに代謝物 I 及び III のグルコース抱合による代謝物 XVI、XVII、XVIII 及び XIX の生成と考えられた。

（２）作物残留試験

国内において、小麦、ばれいしょ等を用いて、メトブロムロン及び 7 種類の代謝物（I、II、III、XVI、XVII、XVIII 及び XIX）を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 3 に示されている。

いずれの作物においても、メトブロムロン及び 7 種類の代謝物の残留値は定量限界（0.01 mg/kg）未満であった。（参照 2、24～31、83、85、86）

５．動物体内動態試験

（１）ラット①

SD ラット（一群雌雄各 12 匹）に[phe-^{14}C]メトブロムロンを 0.5 mg/kg 体重（以下［５.］において「低用量」という。）又は 50 mg/kg 体重（以下［５.］において「高用量」という。）で単回経口投与して、動物体内動態試験が実施さ

れた。

① 血中濃度推移

各投与群における投与後 120 時間の血液を経時的に採取して、血中濃度推移について検討された。

血漿及び全血中薬物動態学的パラメータは表 12 に示されている。

血漿及び全血中放射能濃度は、低用量投与群においては投与 1.0～2.0 時間後、高用量投与群においては投与 12.0 時間後に C_{max} に達した。雌雄ともに C_{max} 及び AUC は血漿中より全血中で高かった。（参照 2、3）

表 12　血漿及び全血中薬物動態学的パラメータ

投与量		0.5 mg/kg 体重		50 mg/kg 体重	
性別		雄	雌	雄	雌
血漿	T_{max} (hr)	2.0	2.0	12.0	12.0
	C_{max} (μg/g)	0.204	0.217	19.2	16.0
	$T_{1/2}$ (hr)	42.8	47.9	59.5 [a]	57.1 [a]
	$AUC_{0\text{-}t}$(hr・μg/g)	7.17	8.20	718	859
全血	T_{max} (hr)	2.0	1.0	12.0	12.0
	C_{max} (μg/g)	0.229	0.298	31.5	27.9
	$T_{1/2}$ (hr)	71.8 [a]	77.0 [a]	82.7 [a]	96.1 [a]
	$AUC_{0\text{-}t}$(hr・μg/g)	9.96	14.1	1,320	1,930

[a]：回帰分析における許容基準に合致しなかったため参考値
$AUC_{0\text{-}t}$：検出が得られた最終測定時間までの AUC

② 分布

低用量投与群における投与 2 及び 168 時間後並びに高用量投与群における投与 12 及び 168 時間後の主要臓器及び組織を試料として、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 13 に示されている。

いずれの投与群においても、T_{max} 付近で多くの臓器及び組織で最高濃度に達し、投与 168 時間後には大部分の臓器及び組織は最高濃度の 1/10 未満となった。

残留放射能濃度は T_{max} 付近では肝臓、腎臓、膵臓、副腎及び血球に高く認められた。残留放射能の分布に雌雄及び投与量による顕著な差は認められなかった。いずれの投与群においても、雌雄とも投与 168 時間後の採取において、血漿中濃度より高い放射能濃度が血球中で認められたことから、血球部分に結合して減衰が遅いことが示唆された。（参照 2、3）

表 13　主要臓器及び組織における残留放射能濃度（μg/g）

投与量	性別	T_{max} 付近 [a]	投与 168 時間後
0.5 mg/kg 体重	雄	肝臓(0.433)、腎臓(0.425)、前立腺(0.382)、血球(0.190)、膵臓(0.180)、副腎(0.169)、全血(0.159)、肺(0.137)、血漿(0.136)	血球(0.073)、全血(0.035)、副腎(0.012)、肝臓(0.010)、腎臓(0.010)、脾臓(0.009)、脳下垂体(0.009)、甲状腺(0.009)、肺(0.008)、心臓(0.007)、血漿(0.007)
	雌	腎臓(0.571)、肝臓(0.491)、血球(0.340)、膵臓(0.302)、副腎(0.282)、全血(0.272)、脾臓(0.229)、血漿(0.222)	血球(0.124)、全血(0.060)、卵巣(0.024)、副腎(0.022)、脾臓(0.019)、肝臓(0.018)、腎臓(0.016)、肺(0.016)、甲状腺(0.015)、脳下垂体(0.013)、血漿(0.013)
50 mg/kg 体重	雄	肝臓(52.4)、腎臓(43.1)、副腎(41.2)、血球(40.6)、脳(36.1)、膵臓(35.3)、前立腺(32.1)、肺(30.6)、脂肪(29.1)、心臓(28.5)、全血(27.2)、精巣上体(26.5)、脾臓(24.2)、骨格筋(20.4)、骨髄(19.0)、精巣(18.7)、甲状腺(18.5)、カーカス[2] (18.4)、脳下垂体(18.3)、血漿(17.6)	血球(7.82)、全血(4.70)、血漿(2.47)、肺(1.07)、肝臓(1.04)、腎臓(0.962)、脾臓(0.957)
	雌	肝臓(48.6)、腎臓(43.5)、血球(41.9)、副腎(41.4)、脳(33.0)、膵臓(32.6)、心臓(27.8)、肺(27.8)、全血(27.6)、卵巣(26.4)、脾臓(25.0)、脂肪(23.7)、子宮(20.1)、脳下垂体(19.5)、カーカス(18.4)、甲状腺(18.2)、骨格筋(18.1)、血漿(17.2)	血球(17.6)、全血(8.25)、卵巣(2.24)、脾臓(2.14)、肺(2.09)、脳下垂体(2.02)、副腎(1.91)、肝臓(1.88)、腎臓(1.58)、血漿(1.36)

[a]：低用量投与群で投与 2 時間後、高用量投与群で投与 12 時間後

③　代謝

低用量投与群の投与 2 時間後及び高用量投与群の投与 12 時間後における血漿、肝臓及び腎臓を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

血漿、肝臓及び腎臓中の主要代謝物は表 14 に示されている。

血漿、肝臓及び腎臓中において未変化のメトブロムロンが僅かに認められ、主要代謝物として III のほか、I 及び X が認められた。雌雄及び投与量による差は認められなかった。（参照 2、3）

[2] 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ。）。

表 14　血漿、肝臓及び腎臓中の主要代謝物（%TRR）

投与量	性別	試料	総残留放射能(μg/g)	抽出画分	メトブロムロン	代謝物	抽出残渣
0.5 mg/kg 体重	雄	血漿	0.136	69.5	0.5	III(21.1)、X(4.0)、I(2.8)、未同定(≦4.2)	30.5
		肝臓	0.433	90.4	3.0	III(28.9)、I(5.2)、X(5.1)、未同定(≦5.7)	9.6
		腎臓	0.425	92.7	ND	III(30.1)、I(7.3)、X(1.7)、未同定(≦17.7)	7.3
	雌	血漿	0.222	62.2	0.7	III(25.3)、X(4.4)、I(2.7)、未同定(≦3.5)	37.9
		肝臓	0.491	90.5	4.7	III(39.7)、X(6.7)、I(5.3)、未同定(≦5.1)	9.5
		腎臓	0.571	92.2	0.6	III(25.2)、X(4.1)、I(2.2)、未同定(≦7.6)	7.8
50 mg/kg 体重	雄	血漿	17.6	83.7	0.9	III(44.8)、I(11.0)、X(6.8)、未同定(≦2.8)	16.3
		肝臓	52.4	93.4	1.2	III(64.5)、I(9.0)、X(3.5)、未同定(≦2.2)	6.6
		腎臓	43.1	95.1	0.6	III(59.0)、I(9.9)、X(2.1)、未同定(≦4.7)	4.9
	雌	血漿	17.2	85.6	1.2	III(48.4)、I(11.0)、X(6.4)、未同定(≦2.4)	14.4
		肝臓	48.6	94.3	1.5	III(64.4)、I(8.6)、X(2.7)、未同定(≦2.0)	5.7
		腎臓	43.5	93.5	0.6	III(53.3)、I(7.8)、X(4.4)、未同定(≦4.6)	6.5

注）未同定代謝物の値は、単一成分における最大値に≦を付した。
ND：検出されず

本試験結果から、ラットにおけるメトブロムロンの主要代謝経路は、①*N*-脱メチル化による代謝物 I の生成、②代謝物 I の脱メトキシ化による代謝物 III の生成、③代謝物 III のウレイド基の加水分解とそれに引き続く *N*-アセチル化による代謝物 X の生成と考えられた。

（２）ラット②

Tif:RAI f ラット（一群雌雄各 5 匹）に[phe-^{14}C]メトブロムロンを高用量で単回経口投与して、動物体内動態試験が実施された。

①　吸収

尿、ケージ洗浄液、肝臓、全血、脾臓及びカーカス中放射能の合計から、投与後 72 時間における吸収率は少なくとも雄で 83.1%、雌で 81.1%と算出された。

② 代謝

投与後 48 時間の尿及び投与後 24 時間の糞を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿及び糞中における主要代謝物は表 15 に示されている。

尿及び糞中では未変化のメトブロムロンは検出されなかった。尿中の主要成分として、代謝物 VI、VII、VIII、IX 及び XIV が、糞中の主要成分として代謝物 VII が認められた。（参照 2、4）

表 15　尿及び糞における主要代謝物（%TAR）

性別	試料	メトブロムロン	代謝物
雄	尿	ND	VII(13.5)、VIII(12.9)、XIV(10.6)、IX(5.2)、VI(4.6)、III(0.7)、I(0.6)、XII(0.4)、X(<0.1)
	糞	ND	VII(1.8)、III(0.7)、IX(0.3)
雌	尿	ND	VII(17.3)、XIV(10.3)、VIII(9.2)、IX(4.8)、VI(4.4)、III(0.6)、I(0.5)、XII(0.4)、X(<0.1)
	糞	ND	VII(1.0)、III(0.9)、IX(0.2)

注）尿は投与後 48 時間、糞は投与後 24 時間の試料を用いた。
ND：検出されず

本試験結果から、ラットにおけるメトブロムロンの主要代謝経路は、①*N*-脱メチル化による代謝物 I の生成、②代謝物 I の脱メトキシ化による代謝物 III の生成、③代謝物 III のフェニル環の水酸化とそれに引き続く硫酸抱合体の生成、④代謝物 III のウレイド基の開裂とそれに引き続く反応による代謝物 IX、X 等の生成と考えられた。

③ 排泄

投与後 72 時間の尿及び糞を試料として、尿及び糞中排泄試験が実施された。

尿及び糞中排泄率並びに臓器及び組織中残存率は表 16 に示されている。

投与放射能は、雌雄とも、主に尿中に排泄され、投与後 72 時間の尿中排泄率は、76.9%TAR～80.2%TAR であった。（参照 2、4）

表 16　尿及び糞中排泄率並びに臓器及び組織中残存率（%TAR）

試料	採取時間(hr)	雄	雌
尿	0～24	72.9	58.2
	0～48	79.4	75.7
	0～72	80.2	76.9
糞	0～24	14.0	9.3
	0～48	18.0	13.8
	0～72	18.4	14.3
ケージ洗浄液	0～72	0.5	1.4
肝臓	72	0.3	0.3
全血	72	0.4	0.6
脾臓	72	<0.1	<0.1
カーカス	72	1.7	1.9
合計	0～72	101.5	95.4

（３）ラット③

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に[phe-^{14}C]メトブロムロンを低用量で単回経口若しくは静脈内投与、高用量で単回経口投与、又は低用量の非標識体を 14 日間反復経口投与後に[phe-^{14}C]メトブロムロンを単回経口投与して、体内動態試験が実施された。

①　吸収

単回経口投与後 168 時間の尿、ケージ洗浄液、組織及びカーカス中放射能の合計から、経口投与後の吸収率は、低用量投与群で 82.1%～82.6%、高用量投与群で 69.2%～72.7%と算出された。（参照 2、5）

②　分布

投与 168 時間後の臓器及び組織を試料として、体内分布試験が実施された。

臓器及び組織における残留放射能濃度は表 17 に示されている。

投与 168 時間後の残留放射能は、肝臓、肺、腎臓、脾臓及び卵巣で比較的高く認められ、残留放射能の分布に雌雄、投与方法及び投与量による顕著な差は認められなかった。また、血漿中濃度より高い放射能濃度が全血中で認められた。（参照 2、5）

表 17　臓器及び組織における残留放射能濃度（μg/g）

投与方法	投与量	性別	投与 168 時間後
単回経口	0.5 mg/kg 体重	雄	全血(0.038)、血漿(0.012)、肝臓(0.010)、脾臓(0.010)、肺(0.009)、腎臓(0.008)、骨髄(0.005)、脂肪(0.004)、心臓(0.004)、骨塩(0.003)、腸[a](0.003)、骨格筋(0.002)、カーカス(0.002)、脳(0.001)、精巣(0.001)、胃[a](0.001)
		雌	全血(0.057)、血漿(0.018)、卵巣(0.017)、肺(0.015)、肝臓(0.014)、脾臓(0.014)、腎臓(0.012)、骨髄(0.007)、心臓(0.007)、子宮(0.006)、骨塩(0.005)、脂肪(0.005)、腸[a](0.005)、骨格筋(0.002)、カーカス(0.002)、脳(0.001)、胃[a](0.001)
	50 mg/kg 体重	雄	全血(5.41)、肺(1.12)、血漿(1.06)、脾臓(0.999)、肝臓(0.951)、腎臓(0.879)、骨髄(0.616)、心臓(0.576)、骨塩(0.334)、脂肪(0.247)、腸[a](0.188)、精巣(0.158)、カーカス(0.141)、骨格筋(0.139)、脳(0.122)、胃[a](0.119)
		雌	全血(7.57)、脾臓(1.95)、肺(1.89)、血漿(1.67)、腎臓(1.46)、肝臓(1.39)、卵巣(0.993)、心臓(0.901)、子宮(0.714)、骨髄(0.636)、脂肪(0.608)、腸[a](0.322)、胃[a](0.309)、骨塩(0.186)、カーカス(0.183)、脳(0.173)、骨格筋(0.173)
反復経口	0.5 mg/kg 体重/日	雄	全血(0.056)、血漿(0.019)、脾臓(0.019)、肺(0.015)、肝臓(0.013)、腎臓(0.013)、骨髄(0.009)、心臓(0.007)、脂肪(0.006)、骨塩(0.005)、精巣(0.003)、腸[a](0.003)、脳(0.002)、骨格筋(0.002)、カーカス(0.002)、胃[a](0.001)
		雌	全血(0.064)、脾臓(0.032)、肝臓(0.025)、血漿(0.024)、卵巣(0.021)、肺(0.020)、腎臓(0.020)、骨髄(0.013)、子宮(0.010)心臓(0.009)、骨塩(0.006)、脂肪(0.006)、腸[a](0.006)、胃[a](0.003)、脳(0.002)、骨格筋(0.002)、カーカス(0.002)
単回静脈内	0.5 mg/kg 体重	雄	全血(0.062)、血漿(0.013)、肝臓(0.013)、肺(0.012)、腎臓(0.012)、脾臓(0.011)、骨塩(0.004)、骨髄(0.004)、脂肪(0.004)、心臓(0.004)、精巣(0.003)、脳(0.002)、骨格筋(0.002)、カーカス(0.002)、腸[a](0.002)、胃[a](0.001)
		雌	全血(0.081)、血漿(0.023)、卵巣(0.022)、脾臓(0.022)、肺(0.019)、腎臓(0.019)、肝臓(0.018)、子宮(0.009)、脂肪(0.008)、心臓(0.008)、骨髄(0.007)、骨塩(0.005)、腸[a](0.005)、カーカス(0.003)、脳(0.002)、骨格筋(0.002)、胃[a](0.002)

[a]：内容物を含む。

③　代謝

投与後 24 時間の尿及び糞を試料として、代謝物同定及び定量試験が実施された。

尿においては 13 種類、糞においては 7 種類の画分が認められた。いずれの試料においても雌雄、投与方法及び投与量による顕著な差は認められなかった。尿

において、代謝物 XXIII が同定され、最大 11.7%TAR 認められた。（参照 2、6）

④ 排泄

投与後 168 時間の尿及び糞を試料として、尿及び糞中排泄試験が実施された。尿、糞及び呼気中排泄率は表 18 に示されている。

雌雄又は投与量にかかわらず、いずれの投与群においても、投与放射能は主に尿中に排泄され、投与後 24 時間で 58.4%TAR～76.5%TAR が、投与後 168 時間で 63.9%TAR～78.5%TAR が尿中に排泄された。糞中排泄率は投与後 168 時間で 10.2%TAR～19.2%TAR であった。呼気中には投与後 48 時間で最大 0.21%TAR 排泄された。（参照 2、5）

表 18　尿、糞及び呼気中排泄率（%TAR）

投与方法		単回経口				反復経口		単回静脈内	
投与量		0.5 mg/kg 体重		50 mg/kg 体重		0.5 mg/kg 体重/日		0.5 mg/kg 体重	
試料	採取時間 (hr)	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	0～24	73.8	73.6	63.1	58.4	76.5	75.5	68.9	73.7
	0～168	75.4	75.8	68.3	63.9	78.5	77.8	71.0	76.7
糞	0～24	12.0	10.0	14.0	13.8	9.04	9.06	12.3	8.71
	0～168	13.0	11.5	17.4	19.2	10.2	10.3	13.6	10.3
ケージ洗浄液	0～24	6.14	4.81	2.99	3.46	2.10	3.70	5.17	4.23
	0～168	6.39	5.31	3.48	4.26	2.33	3.93	5.85	5.06
$^{14}CO_2$	0～24	0.08	0.02	0.05	0.02	0.16	0.17	0.09	0.18
	0～48	0.14	0.02	／	／	／	／	0.12	0.21
組織及びカーカス	168	0.82	0.96	0.92	1.00	1.06	1.36	0.87	1.06
合計 [a]	0～168	95.6	93.6	90.1	88.4	92.1	93.4	91.3	93.1

／：該当なし
[a]：$^{14}CO_2$ を除く。

（4）ラット④

右頸静脈にカニューレを挿入した SD ラット（一群雌雄各 4 匹）に[phe-^{14}C]メトブロムロンを低用量又は高用量で単回経口投与して、動物体内動態試験が実施された。

① 吸収

a. 血中濃度推移

血漿及び全血中薬物動態学的パラメータは表 19 に示されている。

血漿及び全血中放射能濃度は、低用量投与群においては投与 2～4 時間後、高用量投与群においては投与 12 時間後に C_{max} に達した。$T_{1/2}$ は血漿では 40.8～

52.9 時間、全血では 67.6～108 時間であった。雌雄ともに C_{max} 及び AUC は血漿中より全血中で高かった。各パラメータに顕著な雌雄差は認められなかった。（参照 7）

表 19　血漿及び全血中薬物動態学的パラメータ

投与量		0.5 mg/kg 体重		50 mg/kg 体重	
性別		雄	雌 [a]	雄	雌 [a]
血漿	T_{max} (hr)	4	2	12	12
	C_{max} (μg/g)	0.132	0.181	18.4	18.6
	$T_{1/2}$ (hr)	52.0	40.8	46.2	52.9
	$AUC_{0\text{-}t}$(hr･μg/g)	3.81	4.54	538	582
全血	T_{max} (hr)	4	2	12	12
	C_{max} (μg/g)	0.182	0.288	31.6	27.5
	$T_{1/2}$ (hr)	108	67.6	102	102
	$AUC_{0\text{-}t}$(hr･μg/g)	6.63	7.58	1,270	1,370

$AUC_{0\text{-}t}$：検出が得られた最終測定時間までの AUC
[a]：3 匹の平均

b.　吸収率

低用量投与群では投与後 96 時間、高用量投与群では投与後 120 時間における尿、ケージ洗浄液及び全血中放射能の合計から、吸収率は低用量投与群では 79.8%～82.9%、高用量投与群では 71.7%～77.5%と算出された。

②　排泄

投与後 96 時間の尿及び糞を試料として、尿及び糞中排泄試験が実施された。

尿、糞及び呼気中排泄率は表 20 に示されている。

いずれの投与群においても、投与放射能は主に尿中に排泄され、投与後 24 時間で尿中に 56.8%TAR～79.1%TAR が、糞中に 4.2%TAR～11.4%TAR がそれぞれ排泄された。（参照 7）

表 20　尿、糞及び呼気中排泄率（%TAR）

投与量	0.5 mg/kg 体重			50 mg/kg 体重		
試料	採取時間 (hr)	雄	雌 [a]	採取時間 (hr)	雄	雌 [a]
尿	0～24	77.5	79.1	0～24	67.7	56.8
	0～96	79.3	81.9	0～120	76.5	70.7
糞	0～24	11.4	8.4	0～24	10.1	4.2
	0～96	12.8	9.6	0～120	13.7	18.8
ケージ洗浄液	96	0.2	0.7	120	0.7	0.5
消化管及びその内容物	96	0.1	0.1	120	0.0	0.1
全血	96	0.3	0.3	120	0.3	0.5
合計	0～96	92.7	92.6	0～120	91.2	90.6

[a]：3 匹の平均

（５）ラット⑤

SD ラット（一群雌雄各 3 匹）に、[phe-^{14}C]メトブロムロンを低用量又は高用量で単回経口投与し、低用量では投与 3、12 及び 48 時間後、高用量では投与 12、24 及び 72 時間後に試料を採取して、体内分布試験が実施された。なお、採取時間はラット④［５.（４）］の試験結果を参考にした。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 21 に示されている。

残留放射能の分布に雌雄及び投与量による顕著な差は認められなかった。いずれの投与群においても、T_{max} 付近において多くの臓器及び組織で最高濃度を示した。残留放射能濃度は主に肝臓、腎臓、副腎及び血球で高く認められた。血球においては、T_{max} 以降も高い残留放射能が認められ、減少速度は緩慢であった。（参照 8）

表 21－１　低用量の主要臓器及び組織における残留放射能濃度（μg/g）

投与量	性別	T_{max} 付近 [a]	投与 12 時間後	投与 48 時間後
0.5 mg/kg 体重	雄	肝臓(0.433)、腎臓(0.407)、副腎(0.191)、血球(0.185)、全血(0.163)、肺(0.151)、血漿(0.149)	血球(0.152)、全血(0.124)、血漿(0.107)、肝臓(0.104)、腎臓(0.077)、副腎(0.062)、肺(0.039)、甲状腺(0.036)、脾臓(0.032)	血球(0.115)、全血(0.072)、血漿(0.044)、肝臓(0.038)、副腎(0.030)、腎臓(0.025)、脾臓(0.020)、肺(0.018)
	雌	腎臓(0.597)、肝臓(0.576)、副腎(0.316)、血球(0.308)、全血(0.260)、肺(0.250)、脳(0.229)、血漿(0.224)、	血球(0.224)、全血(0.154)、肝臓(0.116)、血漿(0.111)、腎臓(0.093)、卵巣(0.063)、副腎(0.062)、肺(0.046)、脾臓(0.040)	血球(0.169)、全血(0.113)、血漿(0.047)、卵巣(0.035)、腎臓(0.034)、肝臓(0.031)、副腎(0.027)、肺(0.024)、脾臓(0.024)

[a]：投与 3 時間後

表 21－２　高用量の主要臓器及び組織における残留放射能濃度（μg/g）

投与量	性別	T_{max} 付近 [a]	投与 24 時間後	投与 72 時間後
50 mg/kg 体重	雄	血球(21.2)、腎臓(20.4)、肝臓(16.1)、全血(14.7)、血漿(10.5)、肺(6.98)、副腎(6.70)、甲状腺(6.53)、脾臓(5.31)	血球(27.3)、全血(17.3)、腎臓(17.0)、肝臓(15.1)、血漿(11.0)、副腎(7.68)、肺(6.92)、甲状腺(5.53)、脾臓(5.52)	血球(19.1)、全血(9.02)、血漿(2.69)、肝臓(2.31)、腎臓(2.09)、脾臓(1.81)、肺(1.65)
	雌	腎臓(37.6)、血球(31.4)、全血(21.9)、肝臓(21.3)、副腎(15.4)、血漿(15.1)、肺(12.4)、甲状腺(11.6)、脳(9.80)、心筋(9.60)、脾臓(9.39)、卵巣(8.64)	血球(30.3)、全血(17.3)、腎臓(9.34)、肝臓(7.18)、血漿(6.69)、肺(4.31)、甲状腺(3.99)、脾臓(3.92)、卵巣(3.83)	血球(26.3)、全血(12.7)、血漿(3.30)、腎臓(2.90)、脾臓(2.88)、肝臓(2.55)、肺(2.29)、卵巣(1.68)

[a]：投与 12 時間後

（６）ラット⑥＜参考資料[3]＞

SD ラット（一群雌 2 匹）に[phe-^{14}C]メトブロムロンを 6 mg/kg 体重で単回経口投与、又は非標識メトブロムロンを 500 ppm で 1 年間混餌投与後、[phe-^{14}C]メトブロムロンを 6 mg/kg 体重で単回経口投与し、投与 24、48 及び 72 時間後に血液を採取し、血漿及び赤血球中の放射能分布が検討された。

非標識メトブロムロン前投与群及び非投与群の両群間で、血漿中、赤血球中及び赤血球分画中の濃度並びにヘモグロビンタイプに顕著な差は認められなかった。

赤血球中には血漿中の 2～3 倍の放射能が認められた。赤血球成分中では、溶血血液に 11%TRR～21%TRR、結晶性残留物に 37%TRR～74%TRR 及びストローマに 10%TRR～45%TRR が認められ、ヘモグロビンに 56%TRR～90%TRR が認められた。（参照 2、9）

[3] 供試動物数が少ないことから、参考資料とした。

６．急性毒性試験等

（１）急性毒性試験（経口投与）

メトブロムロン（原体）のラット及びマウスを用いた急性毒性試験（経口投与）が実施された。

結果は表 22 に示されている。（参照 2、33～35）

表 22　急性毒性試験結果概要（経口投与、原体）

動物種 性別・匹数	LD_{50}(mg/kg 体重)		観察された症状
	雄	雌	
Tif:RAI f ラット 雌雄各 5 匹 [a]	2,600	2,600	投与量：500、1,000、2,000、3,000、5,000、6,000 mg/kg 体重 3,000 mg/kg 体重以上：流涙(投与 3 時間～24 時間後)、強直性/間代性痙攣(投与 3～5 時間後) 2,000 mg/kg 体重以上：腹臥位、横臥位(投与 5～24 時間後)及び体重減少(投与 7 日後) 500 mg/kg 体重以上：沈静(投与 1～5 時間後)、呼吸困難(投与 1 時間～7 日後)、眼球突出(投与 1 時間～4 日後)、粗毛及びうずくまり(投与 1 時間～8 日後) 雄：1,000 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：2,000 mg/kg 体重以上で死亡例
Wistar ラット 雌 5 匹 [b]	／	>2,000	投与量：2,000 mg/kg 体重 自発運動低下及び緩徐呼吸(投与 2～6 時間後) 死亡例なし
Tif:MAG マウス 雌雄各 5 匹 [c]	2,100	2,100	投与量：775、1,290、2,150、3,170、3,590 mg/kg 体重 3,590 mg/kg 体重：色素涙 775 mg/kg 体重以上：沈静、呼吸困難、眼球突出、粗毛、うずくまり及び腹臥位(投与 2 時間～8 日後) 雄：2,150 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：1,290 mg/kg 体重以上で死亡例

／：該当なし
[a]：溶媒としてポリエチレングリコール 400 が用いられた。
[b]：溶媒として 0.5%CMC ナトリウム水溶液が用いられた。
[c]：溶媒として 2%CMC 水溶液が用いられた。

（２）一般薬理試験

メトブロムロンのラット及びマウスを用いた一般薬理試験が実施された。

結果は表 23 に示されている。（参照 2、32）

表 23　一般薬理試験結果概要

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
一般状態	多次元観察法	SD ラット	雄 6 雌 6	0、100、500、1,000 (経口)	100	500	1,000 mg/kg 体重： 雄：警戒性低下、位置視覚異常、受動性亢進、接触反応低下(投与 6～24 時間後) 雌：散瞳(投与 48 時間後) 500 mg/kg 体重以上： 雄[a]：毛づくろい頻度低下、自発運動低下、疼痛反応低下、姿勢異常、異常歩行、正向反射低下、握力低下、眼瞼半閉鎖、縮瞳、呼吸数低下(投与 1～24 時間後) 雌：警戒性低下、位置視覚異常、受動性亢進、毛づくろい頻度低下、自発運動低下、接触反応低下、疼痛反応低下、姿勢異常、異常歩行、正向反射低下、握力低下、耳介反射低下、角膜反射低下、同側性屈筋反射低下、眼瞼半閉鎖、縮瞳、呼吸数低下、流涎(投与 1～48 時間後) 雄：1,000 mg/kg 体重で死亡例 雌：500 mg/kg 体重以上で死亡例
	Irwin 法	ICR マウス	雄 4 雌 4	0、100、1,000、2,000 (経口)	100	1,000	2,000 mg/kg 体重； 雄：握力低下(投与 1～2 時間後)、姿勢異常(投与 2～4 時間後) 1,000 mg/kg 体重以上： 雄：受動性亢進、過敏性低下、自発運動低下、正向反射低下、眼瞼半閉鎖[b](投与 1～4 時間後) 雌：過敏性低下、自発運動低下、疼痛反応低下[b]、正向反射低下、握力低下、眼瞼半閉鎖[b]、姿勢異常[b](投与 1～4 時間後)

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	自発運動量	ICR マウス	雄 6	0、100、1,000、2,000(経口)	100	1,000	1,000 mg/kg 体重以上： 自発運動量減少(投与直後～3.25 時間後 [c])
循環器系	血圧及び心拍数	SD ラット	雌 6	0、100、500、1,000(経口)	－	100	100 mg/kg 体重以上： 心拍数減少(投与 2～4 時間後) 血圧に対して影響なし
呼吸器系	呼吸数	SD ラット	雌 6	0、100、500、1,000(経口)	100	500	500 mg/kg 体重以上： 呼吸数減少(投与 24 時間後)
腎機能	尿量、尿 pH、尿比重及び尿電解質	SD ラット	雌 6	0、100、500、1,000(経口)	100	500	1,000 mg/kg 体重： 電解質(ナトリウム及びクロール)低値 500 mg/kg 体重以上：尿量減少、尿 pH 低下、尿比重増加

注）溶媒として 1%CMC ナトリウムが用いられた。
循環器系、呼吸器系及び腎機能への影響試験で認められた結果については、毒性学的意義が不明と考えられたことから、急性参照用量（ARfD）のエンドポイントとしなかった。
－：最大無作用量が設定できなかった。
[a]：500 mg/kg 体重投与群では投与 1～6 時間後、1,000 mg/kg 体重投与群では投与 1～24 時間後に認められた。
[b]：1,000 mg/kg 体重投与群のみで認められた。
[c]：2,000 mg/kg 体重投与群では、投与直後～4.25 時間後に認められた。

＜本剤投与による MetHb の増加に関する評価について＞

本剤の毒性試験においてみられた MetHb の増加について、食品安全委員会は、「残留農薬の食品健康影響評価における毒性試験での有害影響の判断に関する考え方（令和 3 年 2 月 22 日 農薬第一専門調査会決定）」を参考に、各群における平均値のほかに、個体別の測定値、試験実施施設の背景データ、対照群の値、統計学的有意差の有無を考慮して総合的に有害影響かどうかの判断を行った。

7．亜急性毒性試験

（1）28 日間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 6 匹）を用いた混餌投与（原体：0、50、250 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 24 参照）による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。本試験において、MetHb が測定された。

表 24　28 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	250 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	4.16	19.2	73.4
	雌	4.32	22.3	81.0

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、50 ppm 以上投与群の雌雄で脾髄外造血亢進が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 50 ppm 未満（雄：4.16 mg/kg 体重/日未満、雌：4.32 mg/kg 体重/日未満）であると考えられた。（参照 2、48）

表 25　28 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 ppm	・体重増加抑制(投与 8 日以降)及び摂餌量減少(投与 8 日以降) ・RBC 減少 ・MCV、MCH 及び RDW 増加 ・T.Bil 増加 ・脾絶対重量、比重量[4]及び対脳重量比[5]増加 ・肝クッパー細胞/類洞薄緑色色素沈着	・体重増加抑制(投与 1～28 日の増加量[a])及び摂餌量減少(投与 8 日) ・Hb 及び MCHC 減少 ・MCV 及び MCH 増加 ・T.Bil 及び T.Chol 増加 ・肝クッパー細胞/類洞薄緑色色素沈着
250 ppm 以上	・Ret 増加 ・脾マクロファージ緑色色素沈着 ・MCHC 減少	・RBC 減少 ・Ret 及び RDW 増加・脾絶対重量、比重量及び対脳重量比増加 ・脾マクロファージ緑色色素沈着
50 ppm 以上	・脾髄外造血亢進	・脾髄外造血亢進

注）病理組織学的検査結果について、統計検定は実施されていない。
[a]：投与 1～8 日の増加量においても統計学的有意な減少が認められた。

（２）90 日間亜急性毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌投与（原体：0、25、100 及び 250 ppm：平均検体摂取量は表 26 参照）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。本試験において MetHb 及びハインツ小体が測定された。

表 26　90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		25 ppm	100 ppm	250 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	1.51	6.00	15.0
	雌	1.80	7.06	18.0

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

[4] 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。
[5] 脳重量に比した重量を対脳重量比という（以下同じ。）。

本試験において、100 ppm 以上投与群の雌雄で脾ヘモジデリン沈着等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 25 ppm（雄：1.51 mg/kg 体重/日、雌：1.80 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、49）

表 27　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
250 ppm	・RBC、Hb 及び Ht 減少 ・Ret 増加 ・脾髄外造血亢進	・RBC、Hb 及び Ht 減少 ・MCV、MetHb(最終と殺時)及びハインツ小体(最終と殺時)増加 ・脾髄外造血亢進 ・骨髄赤血球造血亢進§
100 ppm 以上	・脾ヘモジデリン沈着§	・MCHC 減少 ・Ret 増加 ・脾ヘモジデリン沈着
25 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

（３）28 日間亜急性毒性試験（マウス）

NMRI マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌投与（原体：0、50、200 及び 800 ppm：平均検体摂取量は表 28 参照）による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。本試験において、ハインツ小体及びハウエルジョリー小体が測定された。

表 28　28 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	200 ppm	800 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	11.7～16.7	45.7～70.1	189～256
	雌	13.6～16.8	50.3～59.6	243～257

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、50 ppm 以上投与群の雌雄でハインツ小体増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 50 ppm 未満（雄：11.7 mg/kg 体重/日未満、雌：13.6 mg/kg 体重/日未満）であると考えられた。（参照 50）

表 29　28 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
800 ppm	・WBC 増加 ・RBC 減少 ・MCH 増加 ・脾絶対重量及び対脳重量比増加	・MCV 及び MCH 増加
200 ppm 以上	・Ht 減少 ・Ret 増加 ・脾比重量増加	・体重増加抑制(投与 2 週以降) ・Ret 増加
50 ppm 以上	・MCHC 増加 ・ハインツ小体増加(投与 4 週)§	・ハインツ小体増加(投与 4 週)§

§：統計検定は実施されていないが、検体投与の影響と考えられた。

（4）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌投与（原体：0、20、80 及び 250 ppm：平均検体摂取量は表 30 参照）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。本試験において、ハインツ小体が測定された。

表 30　90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	80 ppm	250 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.651	2.69	8.27
	雌	0.696	2.98	9.71

各投与群で認められた毒性所見は表 31 に示されている。

本試験において、250 ppm 以上投与群の雌雄で RBC 及び MCHC 減少、ハインツ小体増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 80 ppm（雄：2.69 mg/kg 体重/日、雌：2.98 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、51）

表 31　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
250 ppm	・RBC§及び MCHC 減少 ・ハインツ小体増加§(投与 4 及び 13 週) ・PLT 及び T.Bil 増加 ・肝クッパー細胞ヘモジデリン沈着 ・脾うっ血 ・骨髄赤血球造血亢進§及びヘモジデリン沈着§	・RBC 及び MCHC 減少 ・PLT§及び MCV 増加 ・ハインツ小体増加(投与 4 及び 13 週) ・T.Bil、α_2-グロブリン及び ALP 増加 ・肝クッパー細胞ヘモジデリン沈着 ・脾うっ血 ・骨髄赤血球造血亢進§及びヘモジデリン沈着§ ・尿細管上皮ヘモジデリン沈着§
80 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

８．慢性毒性試験及び発がん性試験

（１）１年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 6 匹）を用いた混餌投与（原体：0、5、15、50 及び 250 ppm：平均検体摂取量は表 32 参照）による 1 年間慢性毒性試験が実施された。本試験において、MetHb、ハインツ小体及びハウエルジョリー小体が測定された。

表 32　１年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		5 ppm	15 ppm	50 ppm	250 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.16	0.46	1.59	7.88
	雌	0.18	0.54	1.71	8.49

各投与群で認められた毒性所見は表 33 に示されている。

本試験において、50 ppm 以上投与群の雌雄でハインツ小体増加が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 15 ppm（雄：0.46 mg/kg 体重/日、雌：0.54 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、56）

表 33　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
250 ppm	・RBC、Hb、Ht 及び MCHC 減少 ・PLT、MCV 及び MCH 増加 ・Ret、MetHb(投与 4 週)及びハウエルジョリー小体増加(投与 4 週以降) ・T.Bil 増加 ・肝及び脾絶対及び比重量増加 ・肝クッパー細胞ヘモジデリン沈着§ ・脾静脈洞拡張及びうっ血§ ・骨髄造血亢進§ ・脾ヘモジデリン沈着§ ・骨髄ヘモジデリン沈着§ ・腎ヘモジデリン沈着§	・RBC 及び MCHC 減少 ・PLT 及び MCV 増加 ・Ret、MetHb(投与 4 週以降)及びハウエルジョリー小体(投与 4 週以降)増加 ・T.Bil 増加 ・脾絶対及び比重量増加 ・肝クッパー細胞ヘモジデリン沈着§ ・脾静脈洞拡張及びうっ血§ ・骨髄造血亢進§ ・脾ヘモジデリン沈着§ ・骨髄ヘモジデリン沈着§ ・腎ヘモジデリン沈着§
50 ppm 以上	・ハインツ小体増加(投与 8 週以降[a])	・ハインツ小体増加(投与 8 週以降[a])
15 ppm 以下	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が、検体投与の影響と考えられた。
[a]：250 ppm 投与群では投与 4 週以降

（２）２年間慢性毒性試験（ラット）

Wistar ラット（2 年間投与群：一群雌雄各 10 匹[6]、1 年間投与群：一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌投与（原体：0、5、15、50、150 及び 250 ppm：平均検体摂取量は表 34 参照）による 2 年間慢性毒性試験が実施された。本試験において、MetHb 及びハインツ小体が測定された。なお、臓器重量測定及び病理組織学的検査は 1 年間投与群において実施された。

表 34　２年間慢性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			5 ppm	15 ppm	50 ppm	150 ppm	250 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	2 年間投与群	雄	0.3	0.8	2.7	8.0	16.4[a]
		雌	0.3	1.0	3.3	10.4	19.5[a]
	1 年間投与群	雄	0.3	1.0	3.1	9.6	15.8
		雌	0.4	1.1	3.7	11.8	18.5

[a]：投与 1 年の平均検体摂取量

各投与群で認められた毒性所見は表 35 に示されている。

本試験において、150 ppm 以上投与群の雄でハインツ小体増加、脾ヘモジデリン沈着等、50 ppm 以上投与群の雌で Hb、RBC 及び Ht 減少が認められたことから、無毒性量は雄で 50 ppm（2.7 mg/kg 体重/日）、雌で 15 ppm（1.0 mg/kg

[6] 250 ppm 投与群については、投与 1 年で全例をと殺した。

体重/日）であると考えられた。（参照 2、57）

表 35　２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
250 ppm	・体重増加抑制(投与 6 週以降) ・Hb 及び Ht 減少 ・肝クッパー細胞へモジデリン沈着	・脾絶対重量増加 ・肝クッパー細胞へモジデリン沈着
150 ppm 以上	・Ret 及びハインツ小体(投与 1 か月以降)増加 ・脾へモジデリン沈着§	・体重増加抑制(投与 1 週以降) ・MCV、Ret、MetHb[a] 及びハインツ小体(投与 6 か月以降[b])増加 ・脾比重量増加 ・脾へモジデリン沈着
50 ppm 以上	50 ppm 以下 毒性所見なし	・Hb、RBC 及び Ht 減少
15 ppm 以下		毒性所見なし

注）臓器重量測定及び病理組織学的検査は 1 年間投与群で実施。
§：250 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。
[a]：150 ppm 投与群では投与 18 か月、250 ppm 投与群では投与 12 か月に認められた。
[b]：250 ppm 投与群では投与 1 か月以降

（３）24 か月間発がん性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌投与（原体：0、5、15、50 及び 150 ppm：平均検体摂取量は表 36 参照）による 24 か月間発がん性試験が実施された。なお、本試験において、血液学的検査は実施されなかった。

表 36　24 か月間発がん性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		5 ppm	15 ppm	50 ppm	150 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.26	0.8	2.6	7.9
	雌	0.34	1.0	3.4	9.9

各投与群で認められた毒性所見は表 37 に示されている。

腫瘍性病変として、150 ppm 投与群の雄において精巣間細胞腫の発生頻度増加が統計学的有意に認められた。しかし、150 ppm 投与群の発生頻度（36%）は試験実施施設における背景データの範囲内［平均：38%、範囲：0%～70%（1982～1993 年、27 試験）］であり、対照群でも認められた病変（発現頻度：16%）であったことから、食品安全委員会は、当該発生頻度の増加は対照群における低い発生頻度に起因した偶発的な変化であると判断した。

本試験において、150 ppm 投与群の雌雄で肝臓及び脾臓のヘモジデリン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：2.6 mg/kg 体重/日、雌：3.4 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 2、58）

表 37　24 か月間発がん性試験（ラット）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
150 ppm	・肝ヘモジデリン沈着§ ・脾ヘモジデリン沈着§	・赤血球大小不同症 ・肝ヘモジデリン沈着 ・脾ヘモジデリン沈着
50 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

（４）24 か月間発がん性試験（マウス）

B6C3F1 マウス［主群（2 年群）：一群雌雄各 55 匹、衛星群（12 か月中間と殺群）：一群雌雄各 10 匹］を用いた混餌投与（原体：0、3、12 及び 50 ppm、平均検体摂取量は表 38 参照）による 24 か月間発がん性試験が実施された。本試験において、ハインツ小体及びハウエルジョリー小体が測定された。

表 38　24 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		3 ppm	12 ppm	50 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	0.8	3	12
	雌	0.8	3	12

各投与群で認められた毒性所見は表 39 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、12 ppm 以上投与群の雌雄でハインツ小体増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 3 ppm（雌雄：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 2、59）

表 39　24 か月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
50 ppm	・脾髄外造血亢進	・卵巣のう胞増加
12 ppm 以上	・ハインツ小体増加(投与 12 及び 24 か月) ・多染性赤血球増加§	・ハインツ小体増加(投与 12 及び 24 か月)
3 ppm	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が、検体投与の影響と考えられた。

９．神経毒性試験

（１）急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた強制経口投与（原体：0、30、100 及び 300 mg/kg 体重、溶媒：1%CMC ナトリウム水溶液）による急性神経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 40 に示されている。

神経病理組織学的検査において、検体投与による影響は認められなかった。

本試験において、100 mg/kg 体重以上投与群の雄で体重増加抑制、300 mg/kg 体重投与群の雌で体重増加抑制及び自発運動量減少が認められたことから、本試験における無毒性量は雄で 30 mg/kg 体重、雌で 100 mg/kg 体重であると考えられた。明らかな急性神経毒性は認められなかった。（参照 2、44）

表 40　急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
300 mg/kg 体重	・自発運動量減少 [a]	・体重増加抑制(投与 1 日後以降) ・自発運動量減少 [a]
100 mg/kg 体重以上	・体重増加抑制(投与 1 日後以降)	100 mg/kg 体重以下 毒性所見なし
30 mg/kg 体重	毒性所見なし	

[a]：投与 5 時間後に測定された。

１０．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 24 匹）を用いた混餌投与（原体：0、15、50 及び 150 ppm：平均検体摂取量は表 41 参照）による 2 世代繁殖試験が実施された。本試験において MetHb 及びハインツ小体が測定された。

表 41　２世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			15 ppm	50 ppm	150 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	1.36	4.53	13.5
		雌	1.49	4.98	15.1
	F_1 世代	雄	1.59	5.29	16.0
		雌	1.69	5.71	17.5

各投与群で認められた毒性所見は表 42 に示されている。

本試験において、親動物では P 世代雌雄及び F_1 世代雌の 50 ppm 以上投与群で脾ヘモジデリン沈着が認められ、児動物ではいずれの投与群においても検体投与による影響が認められなかったことから、無毒性量は親動物では、雌雄とも 15 ppm（P 雄：1.36 mg/kg 体重/日、P 雌：1.49 mg/kg 体重/日、F_1 雄：1.59 mg/kg 体重/日、F_1 雌：1.69 mg/kg 体重/日）、児動物では、雌雄とも本試験の最高用量 150 ppm（P 雄：13.5 mg/kg 体重/日、P 雌：15.1 mg/kg 体重/日、F_1 雄：16.0 mg/kg 体重/日、F_1 雌：17.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 2、60）

表 42　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	150 ppm	・MCH 及び MCHC 増加 ・肝クッパー細胞へモジデリン沈着§	・MCHC、MetHb(投与 6.5 か月)、ハインツ小体(投与 6.5 か月)及び WBC 増加 ・肝クッパー細胞へモジデリン沈着	・肝クッパー細胞へモジデリン沈着§	・RBC 及び Hb 減少 ・MCV、Ret 及び MetHb(投与 6.5 か月)増加 ・肝クッパー細胞へモジデリン沈着
	50 ppm 以上	・脾へモジデリン沈着	・脾へモジデリン沈着	50 ppm 以下 毒性所見なし	・脾へモジデリン沈着§
	15 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし		毒性所見なし
児動物	150 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

（２）発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口投与（原体：0、10、30 及び 90 mg/kg 体重/日、溶媒：50%ポリエチレングリコール 400 水溶液）して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 43 に示されている。

本試験において、30 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で補正体重増加率減少及び摂餌量減少が認められ、90 mg/kg 体重/日投与群の胎児で胸椎ダンベル状椎体及び第 13 肋骨未骨化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、胎児で 30 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2、61）

表 43　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
90 mg/kg 体重/日	・死亡(2 例、妊娠 9 日及び 10 日)	・胸椎ダンベル状椎体及び第 13 肋骨未骨化§3
30 mg/kg 体重/日以上	・補正体重増加率 a 減少§1 ・摂餌量減少§2	30 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
10 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

§1：30 mg/kg 体重/日投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。
§2：統計検定は実施されていないが、検体投与の影響と考えられた。
§3：母動物毒性の二次的影響と考えられたことから、ARfD のエンドポイントとしなかった。
a：補正体重増加率=妊娠子宮重量を除く妊娠 6～21 日の体重増加量を妊娠 6 日の体重で除した値(%)

（３）発生毒性試験（ウサギ）

ヒマラヤウサギ（一群雌 20 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、溶媒：0.5%CMC ナトリウム水溶液）して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 44 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死亡、体重減少/増加抑制、摂餌量減少等が認められ、同投与群の胎児で生存胎児数減少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/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2、62）

表 44　発生毒性試験（ウサギ）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
100 mg/kg 体重/日	・死亡(2 例、妊娠 12 及び 13 日) ・体重減少/増加抑制(妊娠 14 日以降) ・摂餌量減少(妊娠 10～11 日以降) ・妊娠子宮重量減少 ・胎盤重量増加	・生存胎児数減少[§1] ・吸収胚増加(早期吸収胚数増加[§2]) ・着床後胚死亡率増加傾向[§3]
30 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§1：母動物毒性の二次的影響と考えられたことから、ARfD のエンドポイントとしなかった。
§2：統計検定は実施されていないが、検体投与の影響と考えられた。
§3：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

１１．遺伝毒性試験

メトブロムロン（原体）の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遺伝子突然変異試験（マウスリンフォーマ TK 試験）、ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験及びラットを用いた小核試験が実施された。

結果は表 45 に示されているとおり、全て陰性であったことから、メトブロムロンに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 2、63～67）

表 45　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	復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537 株)	①10.0～3,160 μg/プレート(+/-S9) [a] (プレート法) ②10.0～3,160 μg/プレート(+/-S9) [a] (プレインキュベーション法)	陰性
	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) *Escherichia coli* (WP2 *uvrA* 株)	プレインキュベーション法 TA100 及び TA1535 株： 39.1～2,500 μg/プレート(-S9) [b] 156～5,000 μg/プレート(+S9) [b] TA98、TA1537 及び WP2 uvrA 株： 156～5,000 μg/プレート(+/-S9) [b]	陰性
	マウスリンフォーマ TK 試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK+/-)	①62.5～1,000 μg/mL (+/-S9、3 時間処理) [c] ②15.6～250 μg/mL (-S9、24 時間処理) [d]	陰性
	染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球細胞	①125～1,000 μg/mL(+/-S9、4 時間処理) [c] ②31.3～250 μg/mL(-S9、24 時間処理) [d] 125～1,000 μg/mL(+S9、4 時間処理)	陰性
in vivo	小核試験	SD ラット(骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	125、250 及び 500 mg/kg 体重 [e] (単回経口投与 24 又は 48 時間後に標本作製)	陰性

注）+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下
[a]：3,160 μg/mL でいずれの菌株においても生育阻害がみられた。
[b]：2,500 μg/mL 以上でいずれの菌株においても生育阻害がみられた。
[c]：1,000 μg/mL で細胞毒性がみられた。
[d]：250 μg/mL で細胞毒性がみられた。
[e]：125 mg/kg 体重投与群で自発運動低下及び運動失調（全例）が認められた。

１２．経皮投与、吸入ばく露等試験

（１）急性毒性試験（経皮投与及び吸入ばく露：原体）

メトブロムロン（原体）のラットを用いた急性毒性試験（経皮投与及び吸入ばく露）が実施された。結果は表 46 に示されている。（参照 2、36～38）

表 46　急性毒性試験結果概要（経皮投与及び吸入ばく露、原体）

投与経路	動物種 性別・匹数	LD50(mg/kg 体重)		観察された症状
経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹 [a]	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
	RAC ラット 雌雄各 3 匹 [b]	>3,000	>3,000	頻呼吸 死亡例なし
吸入 [c]	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	LC_{50}(mg/L)		流涎、嗜眠、眼瞼半閉鎖、粗毛、円背位、自発運動低下 死亡例なし
		>1.60	>1.60	

[a]：溶媒として蒸留水が用いられた。
[b]：溶媒として 2%CMC ナトリウム水溶液が用いられた。
[c]：4 時間鼻部ばく露（エアロゾル）

（２）眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

メトブロムロン（原体）の NZW ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。皮膚に対してはごく軽度な紅斑及び浮腫が認められ、眼に対してはごく軽度な結膜発赤が認められた。

Pirbright White モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施され、結果は陽性であった。（参照 2、45～47）

（３）28 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）

Tif:RAIf ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた経皮投与（原体：0、40、200 及び 1,000 mg/kg 体重/日、6 時間/日、5 日間/週）による 28 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。本試験において MetHb が測定された。

各投与群で認められた毒性所見は表 47 に示されている。

本試験において、200 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で脾髄外造血亢進及びヘモジデリン沈着増加等が認められたことから、一般毒性に関する無毒性量は雌雄とも 40 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、52）

表 47　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	・RBC、Hb 及び Ht 減少[§1] ・MCV、MCH 及び Ret 増加[§1] ・脾絶対重量、比重量及び対脳重量比増加 ・肝髄外造血亢進[§2] ・脾うっ血[§2]	・脾絶対重量、比重量及び対脳重量比増加 ・肝髄外造血亢進[§2] ・脾うっ血[§2]
200 mg/kg 体重/日以上	・脾髄外造血亢進及びヘモジデリン沈着増加[§2]	・RBC、Hb 及び Ht[§3] 減少 ・MCV、MCH 及び Ret 増加 ・脾髄外造血亢進及びヘモジデリン沈着増加[§2]
40 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

§1：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。
§2：統計検定は実施されていないが、検体投与の影響と考えられた。
§3：1,000 mg/kg 体重/日投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

１３．その他の試験

（１）４週間反復経口投与９週間回復試験（ラット）

ラットにおける精巣及び赤血球への影響を確認する目的で、Wistar ラット（一群雄 10 匹）にメトブロムロンを 4 週間混餌投与（原体：0、50 及び 250 ppm：平均検体摂取量は表 48 参照）して、体重変化、摂餌量、血液学的検査（MetHb 含む。）、血液生化学的検査、臓器重量、病理組織学的検査が検討された。また、投与期間終了後に 9 週間の休薬期間を設ける回復群（一群雄 5 匹）がそれぞれの用量群で設けられた。

表 48　４週間反復経口投与９週間回復試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	250 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	3.3	16.4

各投与群で認められた毒性所見は表 49 に示されている。

精巣において、臓器重量、病理組織学的検査、ステージ分類及び精巣間細胞の形態検査が実施されたが、検体投与による影響は認められなかった。

4 週間投与終了時に 50 ppm 以上投与群で Ret 増加が、250 ppm 投与群で RBC、Hb 及び Ht の減少、脾髄外造血亢進等が認められた。認められた毒性所見のうち、血液学的検査及び血液生化学的検査による所見は投与終了 4 及び 8 週後に実施した検査において認められず、脾髄外造血亢進については、休薬により回復した。（参照 2、77）

表 49　４週間反復経口投与９週間回復試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄
250 ppm	・RBC、Hb 及び Ht 減少 ・PLT 減少、PT 延長 ・網状赤血球成熟指数の変化(成熟細胞減少及び未熟細胞増加) ・脾髄外造血亢進§
50 ppm 以上	・Ret 増加

注）4 週間投与終了時の毒性所見を記載した。
§：統計検定は実施されていないが、検体投与の影響と考えられた。

（２）Hershberger 試験

去勢した SD ラット（一群雄 6 匹）に、メトブロムロンを 100 mg/kg 体重/日の用量で 10 日間強制経口投与（溶媒：0.5%CMC 水溶液）して、メトブロムロンのアンドロゲン作用が検討された。また、去勢した SD ラット（一群雄 6 匹）に、10 日間、テストステロンプロピオネートを 0.4 mg/kg 体重/日の用量で皮下投与した後、メトブロムロンを 10、30 又は 100 mg/kg 体重/日の用量で強制経口投与（溶媒：0.5%CMC 水溶液）して、メトブロムロンの抗アンドロゲン作用が検討された。

いずれの試験においても、精嚢・凝固腺、前立腺、球海綿体筋+肛門挙筋、陰茎亀頭及び尿道球腺重量の重量に検体投与の影響は認められなかったことから、メトブロムロンはアンドロゲン作用及び抗アンドロゲン作用を有しないと考えられた。（参照 2、78）

Ⅲ．安全性に係る試験の概要（代謝物）

１．急性毒性試験等

（１）急性毒性試験（経口投与、代謝物）

メトブロムロンの代謝物及び分解物である I、II、III、XV 及び XVI のラットを用いた急性経口毒性試験が実施された。

結果は表 50 に示されている。（参照 2、39～43）

表 50　急性毒性試験概要（経口投与、代謝物及び分解物Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、XV 及び XVI）

被験物質	動物種 性別・匹数	LD_{50}(mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
I	SD ラット 雌 6 匹 [a]	／	>2,000	自発運動低下、運動失調、筋緊張低下及び呼吸困難 死亡例なし
II	SD ラット 雌 6 匹 [a]	／	>2,000	自発運動低下、運動失調及び筋緊張低下 死亡例なし
III	SD ラット 雌 9 匹 [a]	／	300～ 2,000	自発運動低下、運動失調、筋緊張低下、呼吸困難、横臥位又は腹臥位、閉眼及び立毛 300 mg/kg 体重以上投与群で死亡例
XV	Wistar ラット 雌 5 匹 [b]	／	300～ 2,000	自発運動低下、緩徐呼吸、腹臥位及び立毛 死亡例なし
XVI	SD ラット 雌 6 匹 [c]	／	300～ 2,000	自発運動低下、運動失調、筋緊張低下、呼吸困難及び閉眼 2,000 mg/kg 体重投与群で死亡例

／：該当なし
[a]：毒性等級法による評価。溶媒としてポリエチレングリコール 400 が用いられた。
[b]：固定用量法による評価。溶媒として 0.5%CMC ナトリウム水溶液が用いられた。
[c]：固定用量法による評価。溶媒として 0.8%ハイドロキシプロピルメチルセルロース水溶液が用いられた。

２．亜急性毒性試験

（１）28 日間亜急性毒性試験（ラット、代謝物Ⅰ）

Wistar ラット（一群雌雄各 6 匹）を用いた混餌投与（代謝物Ⅰ：0、47.3、237 及び 946 ppm：平均検体摂取量は表 51 参照）による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。本試験において MetHb が測定された。

表 51　28 日間亜急性毒性試験（ラット、代謝物Ⅰ）の平均検体摂取量

投与群		47.3 ppm	237 ppm	946 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.64	18.5	71.0
	雌	4.09	19.7	74.3

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、237 ppm 以上投与群の雄で脾マクロファージ色素沈着、脾髄外造血亢進等、47.3 ppm 以上投与群の雌で MCHC 減少、Ret 増加等が認められたことから、無毒性量は雄で 47.3 ppm（3.64 mg/kg 体重/日）、雌で 47.3 ppm 未満（4.09 mg/kg 体重/日未満）であると考えられた。（参照 2、53）

表 52　28 日間亜急性毒性試験（ラット、代謝物Ⅰ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
946 ppm	・RBC、WBC、Hb 及び Mon 減少 ・MCV 増加 ・T.Bil 増加 ・脾絶対重量、比重量及び対脳重量比増加 ・肝類洞色素沈着§ ・肝細胞萎縮§	・RBC、Hb 及び Ht 減少 ・MCV 及び MCH 増加 ・T.Bil、ナトリウム及びクロール増加 ・脾絶対重量、比重量及び対脳重量比増加 ・肝類洞色素沈着§
237 ppm 以上	・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・MCHC 減少 ・RDW 及び Ret 増加 ・ナトリウム及びクロール増加 ・脾マクロファージ色素沈着§ ・脾髄外造血亢進§	・体重増加抑制 ・RDW 増加 ・T.Chol 増加 ・脾マクロファージ色素沈着§ ・脾髄外造血亢進§
47.3 ppm 以上	47.3 ppm 毒性所見なし	・MCHC 減少 ・Ret 増加 ・胆汁酸増加

§：統計検定は実施されていないが、検体投与の影響と考えられた。

（２）28 日間亜急性毒性試験（ラット、代謝物Ⅱ）

Wistar ラット（一群雌雄各 6 匹）を用いた混餌投与（代謝物 II：0、44.2、221 及び 884 ppm：平均検体摂取量は表 53 参照）による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。本試験において MetHb が測定された。

表 53　28 日間亜急性毒性試験（ラット、代謝物Ⅱ）の平均検体摂取量

投与群		44.2 ppm	221 ppm	884 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.48	16.8	65.2
	雌	3.86	18.8	76.5

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、221 ppm 以上投与群の雌雄で Hb 減少、脾マクロファージ色素沈着等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 44.2 ppm（雄：3.48 mg/kg 体重/日、雌：3.86 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、54）

表 54　28 日間亜急性毒性試験（ラット、代謝物Ⅱ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
884 ppm	・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・RBC、Ht、MCHC 及び Mon 減少 ・T.Bil[§1] 及びクロール増加 ・脾絶対重量、比重量及び対脳重量比増加[§1] ・肝及び腎絶対重量及び対脳重量比減少 ・脾髄外造血亢進[§2] ・類洞及び肝細胞内細胞質色素沈着[§2] ・肝細胞萎縮[§2] ・腎皮質尿細管変性[§2]	・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・RBC 減少 ・MCH 及び RDW 増加 ・T.Bil 及び T.Chol 増加 ・肝比重量増加 ・脾被膜線維化[§2] ・類洞及び肝細胞内細胞質色素沈着[§2]
221 ppm 以上	・Hb 減少 ・Ret 増加 ・脾マクロファージ色素沈着[§2]	・Hb 及び MCHC 減少 ・MCV 及び Ret 増加 ・脾絶対重量、比重量及び対脳重量比増加[§3] ・脾髄外造血亢進[§2] ・脾マクロファージ色素沈着[§2]
44.2 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§1：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。
§2：統計検定は実施されていないが、検体投与の影響と考えられた。
§3：221 ppm 投与群では、統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

（３）28 日間亜急性毒性試験（ラット、代謝物Ⅲ）

Wistar ラット（一群雌雄各 6 匹）を用いた混餌投与（代謝物 III：0、41.5、208 及び 830 ppm：平均検体摂取量は表 55 参照）による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。本試験において MetHb が測定された。

表 55　28 日間亜急性毒性試験（ラット、代謝物Ⅲ）の平均検体摂取量

投与群		41.5 ppm	208 ppm	830 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.23	16.2	64.0
	雌	3.68	17.9	68.6

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、830 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 208 ppm（雄：16.2 mg/kg 体重/日、雌：17.9 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、55）

表 56　28 日間亜急性毒性試験（ラット、代謝物Ⅲ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
830 ppm	・体重増加抑制[§1] ・クロール増加	・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・RBC 及び Hb 減少 ・RDW 及び Ret 増加 ・クロール増加 ・脾絶対重量、比重量及び対脳重量比増加[§1] ・脾髄外造血亢進[§2] ・脾マクロファージ色素沈着[§2]
208 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[§1]：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。
[§2]：統計検定は実施されていないが、検体投与の影響と考えられた。

３．遺伝毒性試験（代謝物）

主として動物、植物、土壌及び水中由来の代謝物及び分解物である I 及び III、主として植物、土壌及び水中由来の代謝物及び分解物である II、XV 及び XVI について、細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 小核試験及びマウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験（マウスリンフォーマ TK 試験）が実施された。

結果は表 57 に示されているとおり、全て陰性であった。（参照 2、68～76）

表 57　遺伝毒性試験概要（代謝物/分解物）

被験物質	試験		対象	処理濃度・投与量	結果
I	*in vitro*	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537 株)	①31.6～5,000 μg/プレート(+/-S9)[a] (プレート法) ②31.6～5,000 μg/プレート(+/-S9)[a] (プレインキュベーション法)	陰性
		小核試験	ヒト末梢血リンパ球細胞	①38.3～306 μg/mL (+/-S9、4 時間処理)[b] ②38.3～306 μg/mL (+S9、4 時間処理、-S9、20 時間処理)[b]	陰性
II	*in vitro*	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537 株)	①10.0～3,160 μg/プレート(+/-S9)[c] (プレート法) ②10.0～3,160 μg/プレート(+/-S9)[c] (プレインキュベーション法)	陰性
		小核試験	ヒト末梢血リンパ球細胞	①71.6～573 μg/mL (+/-S9、4 時間処理)[d] ②71.6～573 μg/mL (+S9、4 時間処理、-S9、20 時間処理)[d]	陰性

被験物質	試験		対象	処理濃度・投与量	結果
III	*in vitro*	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537 株)	①10.0～3,160 μg/プレート(+/-S9) [e] (プレート法) ②10.0～3,160 μg/プレート(+/-S9) [e] (プレインキュベーション法)	陰性
		小核試験	ヒト末梢血リンパ球細胞	①67.2～538 μg/mL (+/-S9、4 時間処理) [f] ②67.2～538 μg/mL (-S9、20 時間処理) [f] 67.2～538 μg/mL (+S9、4 時間処理) [f]	陰性
XV	*in vitro*	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) *E. coli* (WP2*uvrA* 株)	プレインキュベーション法 ①6.86～5,000 μg/プレート(+/-S9) ②313～5,000 μg/プレート(+/-S9)	陰性
XVI	*in vitro*	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537 株)	①31.6～5,000 μg/プレート(+/-S9) (プレート法) ②31.6～5,000 μg/プレート(+/-S9) (プレインキュベーション法)	陰性
		マウスリンフォーマ TK 試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK+/-)	313～5,000 μg/mL (+S9、3 時間処理、-S9、3 及び 24 時間処理) [g]	陰性

注）+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下
[a]：5,000 μg/mL でいずれの菌株においても生育阻害がみられた。
[b]：306 μg/mL で細胞毒性がみられた。
[c]：3,160 μg/mL でいずれの菌株においても沈殿及び生育阻害がみられた。
[d]：573 μg/mL で沈殿及び細胞毒性がみられた。
[e]：3,160 μg/mL でいずれの菌株においても生育阻害がみられた。
[f]：538 μg/mL で沈殿及び細胞毒性がみられた。
[g]：5,000 μg/mL で細胞毒性がみられた。

IV. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「メトブロムロン」の食品健康影響評価を実施した。第 2 版の改訂に当たっては、リスク管理機関から、植物代謝試験（たまねぎ）及び作物残留試験（たまねぎ）の成績等が新たに提出された。

^{14}C で標識したメトブロムロンを用いた植物代謝試験の結果、主な成分として未変化のメトブロムロンが認められたほか、10%TRR を超える代謝物として、I、III、XVI、XVIII 及び XIX が認められた。

メトブロムロン及び 7 種類の代謝物（I、II、III、XVI、XVII、XVIII 及び XIX）を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、いずれの作物においても、メトブロムロン及び代謝物の残留値は定量限界未満であった。

^{14}C で標識したメトブロムロンのラットを用いた動物体内動態試験の結果、単回経口投与後 168 時間の吸収率は低用量で少なくとも 82.1%、高用量で少なくとも 69.2%と算出された。残留放射能濃度は T_{max} 付近では肝臓、腎臓、膵臓、副腎及び血球で高かった。投与後 168 時間で尿中に 63.9%TAR～78.5%TAR、糞中に 10.2%TAR～19.2%TAR が排泄され、主に尿中に排泄された。尿中に未変化のメトブロムロンは認められず、主要成分として、代謝物 VI、VII、VIII、IX、XIV 及び XXIII が、そのほかに、代謝物 I 及び III が認められた。糞中に未変化のメトブロムロンは認められず、主要成分として代謝物 VII が、そのほかに、代謝物 III が認められた。血漿、肝臓及び腎臓中では未変化のメトブロムロンが僅かに認められ、主要成分として代謝物 I、III 及び X が認められた。

各種毒性試験の結果から、メトブロムロン投与による影響は、主に血液（溶血性貧血）に認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

植物代謝試験において、代謝物 I、III、XVI、XVIII 及び XIX が 10%TRR を超えて認められた。代謝物 I 及び III はラットにおいても認められ、急性経口毒性試験及び亜急性毒性試験の結果はメトブロムロンと同程度であり、遺伝毒性試験の結果はいずれも陰性であった。代謝物 XVI、XVIII 及び XIX はラットでは認められなかったが、代謝物 XVI は代謝物 III、代謝物 XVIII は代謝物 I、代謝物 XIX はメトブロムロンの、それぞれグルコース抱合体であり、代謝物 I、III、XVI、XVIII 及び XIX は作物残留試験の結果、全ての作物において定量限界未満であった。以上のことから、農産物中のばく露評価対象物質をメトブロムロン（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表 58 に、単回経口投与等により生じる可能性のある毒性影響等は表 59 に、それぞれ示されている。

ラット及びマウスを用いた 28 日間亜急性毒性試験において無毒性量が設定できなかったが、より低用量で長期間実施された 2 年間慢性毒性試験及び 24 か月間発がん性試験において無毒性量が得られていることから、ラット及びマウスにおける無毒性量は得られていると考えられた。

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雄の無毒性量 0.46 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 0.0046 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量（ADI）と設定した。

また、メトブロムロンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量又は最小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雄の無毒性量 1.59 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 0.015 mg/kg 体重を急性参照用量（ARfD）と設定した。

ADI	0.0046 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）	混餌
（無毒性量）	0.46 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

ARfD	0.015 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）	混餌
（無毒性量）	1.59 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

ばく露量については、本評価結果を踏まえた報告を求め、確認することとする。

＜参考＞

＜EFSA（2014 年）＞

ADI	0.008 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	発がん性試験
（動物種）	マウス
（期間）	24 か月間
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	0.8 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

ARfD	0.3 mg/kg 体重

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

（ARfD 設定根拠資料②）　発生毒性試験
（動物種）　ウサギ
（期間）　妊娠 6～18 日
（投与方法）　強制経口
（無毒性量）　30 mg/kg 体重/日

（安全係数）　100

＜APVMA（2022 年）＞

ADI　0.005 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）　12 か月間
（投与方法）　混餌
（無毒性量）　0.5 mg/kg 体重/日
（安全係数）　100

ARfD　0.25 mg/kg 体重
（ARfD 設定根拠資料）　Hershberger 用量設定試験
（動物種）　ラット
（期間）　10 日間
（投与方法）　強制経口
（無毒性量）　25 mg/kg 体重/日
（安全係数）　100

（参照 79、87）

表 58　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)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考[a]
ラット	28 日間 亜急性毒性 試験	0、50、250、1,000 ppm 雄：0、4.16、19.2、73.4 雌：0、4.32、22.3、81.0	雄：－ 雌：－	雄：4.16 雌：4.32	雌雄：脾髄外造血亢進
	90 日間 亜急性毒性 試験	0、25、100、250 ppm 雄：0、1.51、6.00、15.0 雌：0、1.80、7.06、18.0	雄：1.51 雌：1.80	雄：6.00 雌：7.06	雌雄：脾ヘモジデリン沈着等
	2 年間 慢性毒性試験	0、5、15、50、150、250 ppm 雄：0、0.3、0.8、2.7、8.0、16.4 雌：0、0.3、1.0、3.3、10.4、19.5	雄：2.7 雌：1.0	雄：8.0 雌：3.3	雄：ハインツ小体増加、脾ヘモジデリン沈着等 雌：Hb、RBC 及び Ht 減少
	24 か月間 発がん性試験	0、5、15、50、150 ppm 雄：0、0.26、0.8、2.6、7.9 雌：0、0.34、1.0、3.4、9.9	雄：2.6 雌：3.4	雄：7.9 雌：9.9	雌雄：肝臓及び脾臓のヘモジデリン沈着等 (発がん性は認められない)
	2 世代 繁殖試験	0、15、50、150 ppm P 雄：0、1.36、4.53、13.5 P 雌：0、1.49、4.98、15.1 F_1 雄：0、1.59、5.29、16.0 F_1 雌：0、1.69、5.71、17.5	親動物： P 雄：1.36 P 雌：1.49 F_1 雄：1.59 F_1 雌：1.69 児動物： P 雄：13.5 P 雌：15.1 F_1 雄：16.0 F_1 雌：17.5	親動物： P 雄：4.53 P 雌：4.98 F_1 雄：5.29 F_1 雌：5.71 児動物： P 雄：－ P 雌：－ F_1 雄：－ F_1 雌：－	親動物 雌雄：脾ヘモジデリン沈着 児動物 雌雄：毒性所見なし (繁殖能に対する影響は認められない)
	発生毒性試験	0、10、30、90	母動物：10 胎児：30	母動物：30 胎児：90	母動物：補正体重増加率減少及び摂餌量減少 胎児：胸椎ダンベル状椎体及び第 13 肋骨未骨化 (催奇形性は認められない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 [a]
マウス	28 日間亜急性毒性試験	0、50、200、800 ppm 雄：0、11.7～16.7、45.7～70.1、189～256 雌：0、13.6～16.8、50.3～59.6、243～257	雄：－ 雌：－	雄：11.7 雌：13.6	雌雄：ハインツ小体増加等
	24 か月間発がん性試験	0、3、12、50 ppm 雄：0、0.8、3、12 雌：0、0.8、3、12	雄：0.8 雌：0.8	雄：3 雌：3	雌雄：ハインツ小体増加等 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性試験	0、10、30、100	母動物：30 胎児：30	母動物：100 胎児：：100	母動物：死亡、体重減少/増加抑制、摂餌量減少等 胎児：生存胎児数減少等 (催奇形性は認められない)
イヌ	90 日間亜急性毒性試験	0、20、80、250 ppm 雄：0、0.651、2.69、8.27 雌：0、0.696、2.98、9.71	雄：2.69 雌：2.98	雄：8.27 雌：9.71	雌雄：RBC 及び MCHC 減少、ハインツ小体増加等
	1 年間慢性毒性試験	0、5、15、50、250 ppm 雄：0、0.16、0.46、1.59、7.88 雌：0、0.18、0.54、1.71、8.49	雄：0.46 雌：0.54	雄：1.59 雌：1.71	雌雄：ハインツ小体増加
ADI			NOAEL：0.46 SF：100 ADI：0.0046		
ADI 設定根拠資料			イヌ 1 年間慢性毒性試験		

ADI：許容一日摂取量、NOAEL：無毒性量、SF：安全係数
－：無毒性量又は最小毒性量は設定できなかった。
[a]：備考欄には最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

表 59　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 (一般状態) 多次元観察法	雌雄:0、100、500、1,000	雌雄：100 雌雄：毛づくろい頻度低下、自発運動低下、疼痛反応低下、姿勢異常、異常歩行、正向反射低下、握力低下、眼瞼半閉鎖、縮瞳等
	急性毒性試験	雌雄:500、1,000、2,000 、 3,000 、5,000、6,000	雌雄：－ 雌雄：沈静、呼吸困難、眼球突出、粗毛及びうずくまり
	急性毒性試験	雌：2,000	－ 自発運動低下及び緩徐呼吸
	急性神経毒性試験	雌雄:0、30、100、300	雄：30 雌：100 雄：体重増加抑制 雌:体重増加抑制及び自発運動量減少
マウス	一般薬理試験 (一般状態) Irwin 法	雌雄：0、100、1,000、2,000	雌雄：100 雌雄：過敏性低下、自発運動低下、正向反射低下、眼瞼半閉鎖等
	一般薬理試験 (中枢神経系) 自発運動量	雄:0、100、1,000、2,000	100 自発運動量減少
	急性毒性試験	雌雄:775、1,290、2,150 、 3,170 、3,590	雌雄：－ 雌雄：沈静、呼吸困難、眼球突出、粗毛、うずくまり及び腹臥位
イヌ	1 年間慢性毒性試験	0、5、15、50、250 ppm 雄：0、0.16、0.46、1.59、7.88 雌:0、0.18、0.54、1.71、8.49	雄：1.59 雌：1.71 雌雄：MetHb 増加

ARfD	NOAEL：1.59 SF：100 ARfD：0.015
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
－：無毒性量は設定できなかった。
1)：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

＜別紙１：代謝物/分解物略称＞

記号	化学名
I	1-(4-bromophenyl)-3-methoxyurea
II	1-(4-bromophenyl)-3-methylurea
III	4-bromophenylurea
IV	4-bromoaniline
V	1-(4-bromo-3-hydroxyphenyl) urea
VI	2-bromo-5-ureido-phenyl-hydrogensulfate
VII	1-(4-bromo-2-hydroxyphenyl) urea
VIII	2-ureido-5-bromophenyl-hydrogensulfate
IX	2-acetylamino-3-(2-amino-5-bromophenylthio) propionic acid
X	4'-bromoacetanilide
XI	2-acetylamino-5-bromophenol
XII	2-acetylamino-5-bromophenyl-hydrogensulfate
XIII	2-amino-5-bromophenol
XIV	2-amino-5-bromophenyl-hydrogensulfate
XV	1-methoxy-1-methyl-3-phenylurea
XVI	3-(4-bromophenyl)-1-[(3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl) tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy] urea
XVII	3-(4-bromophenyl)-1-[(3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl) tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl] urea
XVIII	3-(4-bromophenyl)-1-methoxy-3-[(3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl) tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl] urea
XIX	3-(4-bromophenyl)-1-methoxy-1-{[(3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl) tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy] methyl} urea
XX	1-methoxy-3-phenylurea
XXI	3-(4-hydroxyphenyl)-1-methoxy-1-methylurea
XXII	1-(4-hydroxyphenyl)-3-methylurea
XXIII	2-acetylamino-5-bromophenyl-glucuronide

＜別紙２：検査値等略称＞

略称	名称
ai	有効成分量（active ingredient）
ALP	アルカリホスファターゼ
APVMA	オーストラリア農薬・動物用医薬品局
AUC	血中濃度-時間曲線下面積
C_{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
EFSA	欧州食品安全機関
Hb	ヘモグロビン（血色素量）
Ht	ヘマトクリット値
LC_{50}	半数致死濃度
LD_{50}	半数致死量
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
MetHb	メトヘモグロビン量
Mon	単球数
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
RDW	赤血球分布幅
Ret	網状赤血球数
$T_{1/2}$	消失半減期
TAR	総投与（処理）放射能
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
T_{max}	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能
WBC	白血球数

＜別紙３：作物残留試験成績＞

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					メトブロムロン		代謝物 [a]	
					最高値	平均値	最高値	平均値
小麦(春播き) (露地) (玄麦) 2013 年度	2	2,050SC	1	100 106	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01
小麦(秋播き) (露地) (玄麦) 2013 年度	4	2,050SC	1	190 197 219 236	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
だいず (露地) (乾燥子実) 2013 年度	1	2,050SC	1	115 122 129	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
だいず (露地) (乾燥子実) 2014 年度	6	2,050SC	1	131 157 112 126 116 103	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01 <0.01 <0.01
あずき (露地) (乾燥子実) 2014 年度	3	2,050SC	1	99 112 103	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
いんげんまめ (露地) (乾燥子実) 2014 年度	2	2,050SC	1	95 101	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01
ばれいしょ (露地) (塊茎) 2013 年度	2	2,050SC	1	92 99 106	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
				84 91 98	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
ばれいしょ (露地) (塊茎) 2014 年度	4	2,050SC	1	98 74 73 64	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<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 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					メトブロムロン		代謝物 [a]	
					最高値	平均値	最高値	平均値
たまねぎ (露地) (鱗茎) 2018 年度	1	1,230[sc]	1	30	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				45	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				60	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				187	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
たまねぎ (露地) (鱗茎) 2018 年度	1	1,230[sc]	1	30	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				45	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				59	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				183	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
たまねぎ (露地) (鱗茎) 2018 年度	1	1,230[sc]	1	30	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				45	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				60	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				137	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
たまねぎ (露地) (鱗茎) 2019 年度	1	1,230[sc]	1	30	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				44	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				60	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				108	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
たまねぎ (露地) (鱗茎) 2019 年度	1	1,370[sc]	1	30	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				45	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				60	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				111	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
たまねぎ (露地) (鱗茎) 2019 年度	1	1,230[sc]	1	30	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				44	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				60	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				181	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
たまねぎ (露地) (鱗茎) 2019 年度	1	1,230[sc]	1	29	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				45	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				60	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				153	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

SC：フロアブル剤

[a]：7 種類の代謝物（代謝物 I、II、III、XVI、XVII、XVIII 及び XIX）がそれぞれ分析され、いずれも定量限界（0.01 mg/kg）未満であった。

＜参照＞

1. 食品健康影響評価について（令和 4 年 1 月 19 日付け厚生労働省発生食 0119 第 8 号）
2. 農薬ドシエ　メトブロムロン（除草剤）（令和 3 年 1 月 21 日版）：石原産業株式会社、一部公表
3. Metobromuron: Pharmacokinetics and Tissue Distribution in Rats（GLP 対応）：Envigo CRS Ltd.（イギリス）、2017 年、未公表
4. The Metabolic Pathways of [U-^{14}C]phenyl C 3126 in the Rat（GLP 対応）：Ciba-Geigy Ltd.（スイス）、1990 年、未公表
5. The Absorption, Distribution and Excretion of [U-^{14}C]phenyl C-3126 (metobromuron) in the Rat（GLP 対応）：Inveresk Research International Ltd.（イギリス）、1989 年、未公表
6. The Metabolite Profiles in Urine and Faeces Extracts of Rats after Administration of [U-^{14}C]phenyl C 3126（GLP 対応）：Ciba-Geigy Ltd.（スイス）、1990 年、未公表
7. メトブロムロンのラット血中動態：石原産業株式会社中央研究所、2015 年、未公表
8. メトブロムロンのラット組織分布：石原産業株式会社中央研究所、2015 年、未公表
9. A Study to Determine the Amount and Distribution of Radioactivity in Blood, Fractionated Erythrocyte Components and Hemoglobins of Albino Rats Intubated with ^{14}C-metobromuron (Patoran)：Industrial Bio-Test Laboratories, Inc.、1968 年、未公表
10. Uptake, distribution and degradation of C 3126 in field grown potatoes after treatment with [phenyl-(U)-^{14}C]C 3126（GLP 対応）：Ciba-Geigy Ltd.（スイス）、1995 年、未公表
11. メトブロムロン　ばれいしょ代謝試験：石原産業株式会社中央研究所、2015 年、未公表
12. [^{14}C]Metobromuron: Metabolism in Lamb's Lettuce (Amended 2011)（GLP 対応）：Harlan Laboratories Ltd.（スイス）、2010 年、未公表
13. [^{14}C]Metobromuron: Identification of Metabolite in Lamb's Lettuce (Harlan Laboratories Study C91692)（GLP 対応）：Harlan Laboratories Ltd.（スイス）、2013 年、未公表
14. [^{14}C] ·Metobromuron: Metabolism in Sunflower（GLP 対応）：Battelle UK Ltd.（イギリス）、2012 年、未公表
15. メトブロムロン植物代謝試験試料（ひまわり及びラムズレタス）からの代謝物 HHAC-079 および HHAC-091 の検出：石原産業株式会社中央研究所、2014 年、未公表

16. [^{14}C]Metobromuron: Degradation and Metabolism in Four Soils Incubated under Aerobic Conditions（GLP 対応）：Harlan Laboratories Ltd.（スイス）、2010 年、未公表
17. Photodegradation Study of ^{14}C-C3126 (Metobromuron) on Soil Surfaces （GLP 対応）：RCC Umweltchemie AG, Itingen/BL,（スイス）、1994 年、未公表
18. [^{14}C]Metobromuron: Adsorption/Desorption on Soil（GLP 対応）：Harlan Laboratories Ltd.（スイス）、2010 年、未公表
19. メトブロムロン：火山灰土壌における吸着性（GLP 対応）：一般財団法人残留農薬研究所、2015 年、未公表
20. [^{14}C]Metobromuron: Hydrolysis at Three Different pH Values（GLP 対応）：Harlan Laboratories Ltd.（スイス）、2010 年、未公表
21. [^{14}C]Metobromuron: Aqueous Photolysis and Determination of the Quantum Yield （GLP 対応）：Harlan Laboratories Ltd.（スイス）、2010 年、未公表
22. Metobromuron：水中光分解動態試験（GLP 対応）：一般財団法人残留農薬研究所、2015 年、未公表
23. メトブロムロンフロアブル 土壌残留分析結果報告書（畑地ほ場）：公益財団法人日本植物調節剤協会、2015 年、未公表
24. SL-1201 の春播き小麦への作物残留試験最終報告書（試験番号 13C-G057）（GLP 対応）：公益財団法人日本植物調節剤研究協会、2015 年（2019 年修正）、未公表
25. SL-1201 の秋播き小麦への作物残留試験最終報告書（試験番号 13C-G035）（GLP 対応）：公益財団法人日本植物調節剤研究協会、2015 年（2019 年修正）、未公表
26. SL-1201 のだいずへの作物残留試験最終報告書（試験番号 13C-G033）（GLP 対応）：公益財団法人日本植物調節剤研究協会、2015 年（2019 年修正）、未公表
27. メトブロムロンのだいずへの作物残留試験最終報告書（試験番号 14C-G017）（GLP 対応）：公益財団法人日本植物調節剤研究協会、2015 年（2019 年修正）、未公表
28. メトブロムロンのあずきへの作物残留試験最終報告書（試験番号 14C-G019）（GLP 対応）：公益財団法人日本植物調節剤研究協会、2015 年（2019 年修正）、未公表
29. メトブロムロンのいんげんまめへの作物残留試験最終報告書（試験番号 14C-G020）（GLP 対応）：公益財団法人日本植物調節剤研究協会、2015 年（2019 年修正）、未公表
30. SL-1201 のばれいしょへの作物残留試験最終報告書（試験番号 13C-G051）（GLP 対応）：公益財団法人日本植物調節剤研究協会、2015 年（2019 年修正）、未公表
31. メトブロムロンのばれいしょへの作物残留試験最終報告書（試験番号 14C-G018）（GLP 対応）：公益財団法人日本植物調節剤研究協会、2015 年 7 月（2019 年修正）、未公表
32. SL-1201：Pharmacology Studies（GLP 対応）：株式会社化合物安全性研究所、2015 年、未公表
33. Report on Acute Oral LD_{50} in the Rat of Technical C 3126：Ciba-Geigy Ltd.（ス

イス）、1980 年、未公表
34. Acute Oral Toxicity Study of Metobromuron in Rats（GLP 対応）：株式会社化合物安全性研究所、2020 年、未公表
35. Acute Oral LD_{50} of Technical Metobromuron (C 3126) in the Mouse：Ciba-Geigy Ltd.（スイス）、1975 年、未公表
36. Metobromuron Technical: Acute Dermal Toxicity Study in Rats（GLP 対応）：一般財団法人残留農薬研究所、2017 年、未公表
37. Report on the Determination of the Acute Dermal LD_{50} to the Rat of Metobromuron Technical：Tierfarm AG（スイス）、1969 年、未公表
38. 4-hour Acute Inhalation Toxicity Study with C 3126 tech. in Rats（GLP 対応）：Research & Consulting Company Ltd., c/o Biological Research Laboratories Ltd.（スイス）、1997 年、未公表
39. Acute Oral Toxicity Study of metabolite I in Rats（GLP 対応）：Laboratory of Pharmacology and Toxicology GmbH & Co. KG（ドイツ）、2013 年、未公表
40. Acute Oral Toxicity Study of metabolite II in Rats（GLP 対応）：Laboratory of Pharmacology and Toxicology GmbH & Co. KG（ドイツ）、2013 年、未公表
41. Acute Oral Toxicity Study of 4-Bromophenylurea in Rats（GLP 対応）：Laboratory of Pharmacology and Toxicology GmbH & Co. KG（ドイツ）、2013 年、未公表
42. Acute Oral Toxicity Study of metabolite XV in Rats（GLP 対応）：株式会社化合物安全性研究所、2020 年、未公表
43. Acute Oral Toxicity Study of metabolite XVI in Rats - Fixed Dose Procedure（GLP 対応）：Laboratory of Pharmacology and Toxicology GmbH & Co.（ドイツ）、2012 年、未公表
44. Acute neurotoxicity study of SL-1201 in rats（GLP 対応）：株式会社化合物安全性研究所、2015 年、未公表
45. Report on skin irritation in the rabbit after single application of technical C 3126：Ciba-Geigy Ltd.（スイス）、1980 年、未公表
46. Report on eye irritation in the rabbit after single application of technical C 3126：Ciba-Geigy Ltd.（スイス）、1980 年、未公表
47. Skin Sensitisation Test in the Guinea Pig, Maximisation Test（GLP 対応）：Ciba-Geigy Ltd.（スイス）、1996 年、未公表
48. Metobromuron technical：Repeated Dose 28-day Dietary Toxicity Study in Rats（GLP 対応）：CiToxLAB Hungary Ltd.（ハンガリー）、2016 年、未公表
49. Ninety-day Dietary Toxicity Study of SL-1201 in Rats（GLP 対応）：株式会社化合物安全性研究所、2014 年、未公表
50. 28 days Toxicity Study with Metobromuron Techn. in Mice：Research & Consulting Company Ltd.（スイス）、1983 年、未公表

51. Ninety-day Dietary Toxicity Study of SL-1201 in Dogs（GLP 対応）：株式会社化合物安全性研究所、2015 年、未公表
52. 28-Day Repeated Dose Dermal Toxicity Study in the Rat（GLP 対応）：Ciba-Geigy Ltd.（スイス）、1990 年、未公表
53. metabolite I: Repeated Dose 28-day Dietary Toxicity Study in Rats（GLP 対応）：CiToxLAB Hungary Ltd.（ハンガリー）、2016 年、未公表
54. metabolite II: Repeated Dose 28-day Dietary Toxicity Study in Rats（GLP 対応）：CiToxLAB Hungary Ltd.（ハンガリー）、2016 年、未公表
55. (4-Bromophenyl) urea: Repeated Dose 28-day Dietary Toxicity Study in Rats（GLP 対応）：CiToxLAB Hungary Ltd.（ハンガリー）、2016 年、未公表
56. Report on the Study of the Toxicity of Metobromuron in Beagle dogs after 12-month Administration in the Diet：BASF Aktiengesellschaft, Department of Toxicology（ドイツ）、1985 年、未公表
57. Report on the Study of Chronic Toxicity and Oncogenic Potential of Metobromuron in Wistar Rats after 24-month Administration in the Diet：Report on the Study of Chronic Toxicity in the Rats of Satellite Groups I and II after 12- or 24-month Administration of Metobromuron in the Diet：BASF Aktiengesellschaft, Department of Toxicology（ドイツ）、1986 年、未公表
58. Report on the Study of the Chronic toxicity and oncogenic potential of Metobromuron in Wistar Rats after 24-month Administration：Report on the study of the oncogenic potential of Metobromuron in Rats of the Main Groups after 24-month Administration in the Diet：BASF Aktiengesellschaft, Department of Toxicology（ドイツ）、1986 年、未公表
59. Report on the Study of an Oncogenic Potential of Metobromuron in Mice after up to 24-Month Administration in the Diet：BASF Aktiengesellschaft, Department of Toxicology（ドイツ）、1987 年、未公表
60. Reproduction Study with Metobromuron in Rats Continuous Dietary Administration over 2 Generations (3 Litters in the First and 2 Litters in the Second Generation)（GLP 対応）：BASF Aktiengesellschaft, Department of Toxicology（ドイツ）、1987 年、未公表
61. Report on C 3126 Tech. Teratology Study in Rats：Ciba-Geigy Ltd.（スイス）、1982 年、未公表
62. Study to Determine the Prenatal Toxicity of N-(4-Bromophenyl)-N-methoxy- N-methyl-urea (Reg. No. 39 209) in Rabbits：BASF Aktiengesellschaft, Department of Toxicology（ドイツ）、1982 年、未公表
63. Mutagenicity Study of Metobromuron Tech in the *Salmonella typhimurium* Reverse Mutation Assay (*in vitro*)（GLP 対応）：Laboratory of Pharmacology and Toxicology GmbH & Co. KG（ドイツ）、2010 年、未公表

64. Bacterial Reverse Mutation Test of Metobromuron（GLP 対応）：株式会社化合物安全性研究所、2020 年、未公表
65. *In vitro* Assessment of the Clastogenic Activity of Metobromuron Tech in Cultured Human Peripheral Lymphocytes（GLP 対応）：Laboratory of Pharmacology and Toxicology GmbH & Co. KG（ドイツ）、2010 年、未公表
66. Mutagenicity Study of Metobromuron Tech in the Mouse Lymphoma forward Mutation Assay - *in vitro* -（GLP 対応）：Laboratory of Pharmacology and Toxicology GmbH & Co. KG（ドイツ）、2010 年、未公表
67. Micronucleus Test of Metobromuron Tech in Bone Marrow Cells of the CD Rat by Oral Administration（GLP 対応）：Laboratory of Pharmacology and Toxicology GmbH & Co. KG（ドイツ）、2010 年、未公表
68. Mutagenicity Study of metabolite I in the *Salmonella typhimurium* Reverse Mutation Assay (*in vitro*)（GLP 対応）：Laboratory of Pharmacology and Toxicology GmbH & Co. KG（ドイツ）、2013 年、未公表
69. *In vitro* Assessment of metabolite I in the Micronucleus in Cultured Human Peripheral Lymphocytes（GLP 対応）:Laboratory of Pharmacology and Toxicology GmbH & Co. KG（ドイツ）、2014 年、未公表
70. Mutagenicity Study of metabolite II in the *Salmonella typhimurium* Reverse Mutation Assay (*in vitro*)（GLP 対応）：Laboratory of Pharmacology and Toxicology GmbH & Co. KG（ドイツ）、2013 年、未公表
71. *In vitro* Assessment of the metabolite II in the Micronucleus in Cultured Human Peripheral Lymphocytes（GLP 対応）:Laboratory of Pharmacology and Toxicology GmbH & Co. KG（ドイツ）、2014 年、未公表
72. Mutagenicity Study of 4-Bromophenylurea in the *Salmonella typhimurium* Reverse Mutation Assay (*in vitro*)（GLP 対応）：Laboratory of Pharmacology and Toxicology GmbH & Co. KG（ドイツ）、2013 年、未公表
73. *In vitro* Assessment of the 4-Bromophenylurea in the Micronucleus Test in Cultured Human Peripheral Lymphocytes（GLP 対応）:Laboratory of Pharmacology and Toxicology GmbH & Co. KG（ドイツ）、2014 年、未公表
74. Bacterial Reverse Mutation Test of metabolite XV（GLP 対応）：株式会社化合物安全性研究所、2020 年、未公表
75. Mutagenicity Study of metabolite XVI in the *Salmonella typhimurium* Reverse Mutation Assay (*in vitro*)（GLP 対応）：Laboratory of Pharmacology and Toxicology GmbH & Co. KG（ドイツ）、2012 年、未公表
76. Mutagenicity Study of metabolite XVI in the Mouse Lymphoma Forward Mutation Assay - *in vitro* -（GLP 対応）：Laboratory of Pharmacology and Toxicology GmbH & Co. KG（ドイツ）、2012 年、未公表
77. 4-Week Oral Toxicity (Feeding) Study in the Male Rat with 9-Week Recovery

（GLP 対応）：Harlan Laboratories Ltd.（スイス）、2010 年、未公表
78. Study for Anti-androgenic and Androgenic Activities by Oral Administration to Immature Castrated Male Rats (Rodent Hershberger Assay)（GLP 対応）：CIT (CiToxLAB)（アメリカ）、2011 年、未公表
79. EFSA: Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance metobromuron (2014)
80. 食品健康影響評価の結果の通知について（令和 4 年 8 月 9 日付け府食第 420 号）
81. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件について（令和 5 年 7 月 26 日付け令和 5 年厚生労働省告示第 240 号）
82. 食品健康影響評価について（令和 7 年 9 月 24 日付け消食基第 580 号）
83. メトブロムロン　試験成績の概要及び考察：石原産業株式会社、一部公表
84. [^{14}C]メトブロムロン：タマネギにおける代謝試験 最終報告書（GLP 対応）、2023 年、一般財団法人 残留農薬研究所、未公表
85. メトブロムロンのたまねぎへの作物残留試験 最終報告書（GLP 対応）、公益財団法人 日本植物調節剤研究協会、2021 年、未公表
86. メトブロムロンのたまねぎへの作物残留試験 最終報告書（GLP 対応）、公益財団法人 日本植物調節剤研究協会、2021 年、未公表
87. APVMA : Public Release Summary on the evaluation of the new active constituent metobromuron in the product Soleto 500 SC Herbicide (2022)