

メトブロムロン 農薬使用者安全評価書

2023年1月5日

農業資材審議会農薬分科会
農薬使用者安全評価部会

目 次

＜農薬使用者安全評価部会委員名簿＞	2
I. 評価対象農薬の概要	3
1. 有効成分の概要	3
2. 有効成分の物理的・化学的性状	4
3. 申請に係る情報	5
4. 作用機作	5
5. 適用病虫害雑草等の範囲及び使用方法	6
II. 安全性に係る試験の概要	7
1. 動物代謝（資料 2～8）	7
2. 毒性試験の結果概要	10
III. 農薬使用者暴露許容量（AOEL）	18
IV. 急性農薬使用者暴露許容量（AAOEL）	22
V. 暴露量の推計	24
1. 経皮吸収試験	24
(1) 経皮吸収率の推定（資料 39、GLP）	24
2. 圃場における農薬使用者暴露	26
3. 暴露量の推計	26
VI. リスク評価結果	27
評価資料	30
別紙 1 主要代謝物略称	33
別紙 2 用語及び略語	36
別添	38

<経緯>

令和3年（2021年）12月17日	農業資材審議会への諮問
令和4年（2022年）9月2日	農業資材審議会農薬分科会農薬使用者安全 評価部会（第5回）
令和4年（2022年）10月26日 から11月24日	国民からの意見・情報の募集
令和5年（2023年）1月5日	農業資材審議会農薬分科会農薬使用者安全 評価部会（第7回）

<農薬使用者安全評価部会委員名簿>

（委員）

櫻井 裕之

美谷島 克宏

（専門委員）

相崎 健一

石井 雄二

上島 通浩

小坂 忠司

成田 伊都美

メトブロムロン

I. 評価対象農薬の概要

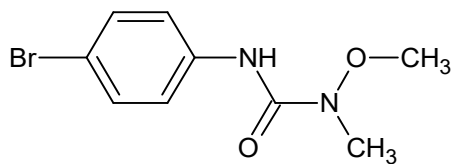
1. 有効成分の概要

- 1.1 申請者 石原産業株式会社
- 1.2 登録名 メトブロムロン
3-(4-ブロモフェニル)-1-メトキシ-1-メチル尿素
- 1.3 一般名 metobromuron (ISO名)
- 1.4 化学名
IUPAC 名 : 3-(4-bromophenyl)-1-methoxy-1-methylurea
CAS 名 : N'-(4-bromophenyl)-N-methoxy-N-methylurea
(CAS No. 3060-89-7)
- 1.5 コード番号 SL-1201、BCP 222H

1.6 分子式、構造式、分子量

分子式 $C_9H_{11}BrN_2O_2$

構造式



分子量 259.10

2. 有効成分の物理的・化学的性状

試験項目			純度 (%)	試験方法	試験結果
融点			100.38	OECD 102 液浴毛細管法	95.6 ~ 97.5 °C
沸点			100.38	OECD 103 DSC法	測定不能 (173 °Cで分解)
蒸気圧			100.38	OECD 104 気体流動法	1.44×10 ⁻⁴ Pa (20℃、外挿値) 2.19×10 ⁻⁴ Pa (25℃、外挿値)
熱安定性			100.38	OECD 113 DSC法	173 °Cまで安定
溶解度	水		100.38	OECD 105 フラスコ法	329 mg/L (20℃、pH 7)
	有機溶媒	メタノール	100.38	CIPAC MT181	> 250 g/L (20 °C)
		ヘプタン			< 10 g/L (20 °C)
		キシレン			50 ~ 57 g/L (20 °C)
		ジクロロメタン			> 250 g/L (20 °C)
		アセトン			> 250 g/L (20 °C)
		酢酸エチル			> 250 g/L (20 °C)
	解離定数 (pK _a)		100.38	OECD 112 滴定法	12.0 (20℃)
1-オクタノール／水分配係数 (log P _{ow})		100.38	OECD 107 フラスコ振とう法	2.48 (20 °C、pH7)	
加水分解性			97.4	OECD111	安定 (20 °C、30 日、pH 4、pH 7 及び pH 9)
水中光分解性			96.6	OECD316	半減期5.6日(pH 7緩衝液、25 °C、 37.3 W/m ² 、300 ~ 400 nm)

試験項目	純度 (%)	試験方法	試験結果
紫外可視吸収 (UV/VIS) スペクトル	100.38	極大吸収波長 (nm)	モル吸光係数 (L mol ⁻¹ cm ⁻¹)
		中性	
		245	1.437
		酸性 (pH ≤2)	
		245	1.409
		アルカリ性 (pH ≥10)	
		245	1.455

3. 申請に係る情報

海外では、欧州連合において有効成分として承認されており、欧州各国において製剤が登録されている。

新規有効成分メトブロムロンを含む製剤であるプロマンフロアブルの登録申請を受けた。

4. 作用機作

メトブロムロンは、尿素系の非ホルモン型移行性除草剤であり、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活性酸素が発生し、細胞膜の破壊、色素生成の阻害が起これと考えられている (HRAC 5[※])。

※参照：<https://www.hracglobal.com/>

5. 適用病害虫雑草等の範囲及び使用方法

・メトブロムロン 41%水和剤（プロマンフロアブル）

作物名	適用 雑草名	使用時期	使用量		本剤の 使用 回数	使用 方法	メトブロム ロンを含む 農薬の総使 用回数
			薬量	希釈水量			
小麦 (秋播)	一年生 雑草	は種後出芽前 (雑草発生前)	300～400 mL/10 a	100 L/10 a	1回	全面 土壌 散布	1回
だいず	一年生 広葉雑草						
あずき							
いんげんまめ							
ばれいしょ							

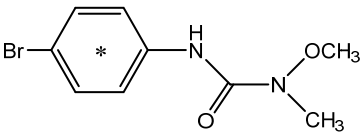
II. 安全性に係る試験の概要

メトブロムロンは、令和 4 年 8 月 9 日内閣府食品安全委員会において、食品健康影響評価（資料 1）がなされている。

1. 動物代謝（資料 2～8）

メトブロムロンのフェニル環を ^{14}C で標識した[phe- ^{14}C]メトブロムロン（表 1）を用いた排泄試験及び動物代謝試験の結果から動物体内への吸収率（経口吸収率）及び代謝の概要をまとめた。

表 1 標識化合物

略称	[phe- ^{14}C]メトブロムロン
構造式	
標識位置	フェニル環の炭素を ^{14}C で標識

1-1. 経口吸収率

① [phe- ^{14}C]メトブロムロンを用いた排泄（資料 2、GLP）

Sprague-Dawley 系（SD 系）ラット（一群雌雄各 5 匹）に、[phe- ^{14}C]メトブロムロンを 0.5 mg/kg 体重又は 50 mg/kg 体重で単回経口投与した排泄試験が実施され、その結果を表 2 に示す。尿、ケージ洗浄液、組織及びカーカス¹中の総投与放射性物質（TAR）の割合から、投与後 168 時間における[phe- ^{14}C]メトブロムロンの経口吸収率は、0.5 mg/kg 体重投与群で少なくとも 82.1%、50 mg/kg 体重投与群で少なくとも 69.1%と推定された。なお、呼気については雌雄各 1 匹のみの値であったことから吸収率に含めなかった。

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 投与後 168 時間の尿、糞及び呼気排泄率 (%TAR)

投与量	0.5 mg/kg 体重		50 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌
尿	75.4	75.8	68.3	63.9
糞	13.0	11.5	17.4	19.2
ケージ洗浄液	6.39	5.31	3.48	4.26
$^{14}\text{CO}_2(24\text{hr})$			0.05	0.02
$^{14}\text{CO}_2(48\text{hr})$	0.14	0.02		
組織＋ カーカス	0.82	0.96	0.92	1.00
経口吸収率	82.6	82.1	72.6	69.1

注：表中の数値は、個別の動物の排泄率又は経口吸収率から計算した平均値。

② [phe- ^{14}C]メトブロムロンを用いた排泄（資料 6、GLP）

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 50 mg/kg 体重で単回経口投与して、排泄試験が実施された。その結果を表 3 に示す。尿、ケージ洗浄液、肝臓、全血、脾臓及びカーカス中の総放射性物質の割合の合計から、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。

表 3 投与後 72 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

試料	雄	雌
尿	80.2	76.9
糞	18.4	14.3
ケージ洗浄液	0.5	1.4
肝臓	0.3	0.3
全血	0.4	0.6
脾臓	<0.1	<0.1
カーカス	1.7	1.9
経口吸収率	83.1	81.1

③ [phe- ^{14}C]メトブロムロンを用いた排泄（資料 4、非 GLP）（参考²）

右頸静脈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 0.5 mg/kg 体重又は 50 mg/kg 体重で単回経口投与した体内動態試験が実施され、その結果を表 4 に示す。尿、ケージ洗浄液及び全血中の総投与放射性物質の割合から、投与後 96 又は 120 時間におけるメトブロムロンの

² 本試験は吸収試験を兼ねており、正確な排泄率が求められていないことから参考とした。

経口吸収率は、0.5 mg/kg 体重投与群で少なくとも 79.7%、50 mg/kg 体重投与群で少なくとも 71.8%と推定された。

表 4 投与後 96 又は 120 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	0.5 mg/kg 体重(96hr)		50 mg/kg 体重(120hr)	
性別	雄	雌 ^a	雄	雌 ^a
尿	79.3	81.9	76.5	70.7
糞	12.8	9.6	13.7	18.8
ケージ洗浄液	0.2	0.7	0.7	0.5
消化管及び内容物	0.1	0.1	0.0	0.1
全血	0.3	0.3	0.3	0.5
経口吸収率	79.7	82.9	77.6	71.8

注：表中の数値は、個別の動物の排泄率又は経口吸収率から計算した平均値。

^a：平均値の算出には、試験に供した 4 匹のうち、十分な血液を採取できなかった 1 匹を除外した。

1-2. 排泄物中の代謝物

① [phe-¹⁴C]メトブロムロンを用いた排泄物中の代謝物（資料 6、GLP）

Tif:RAI f ラットに[phe-¹⁴C]メトブロムロン単回経口投与（高用量：50 mg/kg 体重）後 24 時間（糞）又は 48 時間（尿）におけるラットの尿、糞中の代謝物プロファイルに性別による顕著な差は認められなかった。

尿中において、未変化のメトブロムロンは検出されず、主要代謝物として、VI（4.4～4.6%TAR）、VII（13.5～17.3%TAR）、VIII（9.2～12.9%TAR）、IX（4.8～5.2%TAR）、XIV（10.3～10.6%TAR）が認められた。

糞中では未変化のメトブロムロンは検出されず、主要代謝物として、VII（1.0～1.8%TAR）が認められた。

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、①N-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。

② [phe-¹⁴C]メトブロムロンを用いた排泄物中の代謝物（資料 2、GLP）

SD ラットに[phe-¹⁴C]メトブロムロンを単回経口投与（低用量：0.5 mg/kg 体重、高用量：50 mg/kg 体重）、静脈内投与（低用量：0.5 mg/kg 体重）又は低用量で反復経口投与し、最終投与後 24 時間における尿、糞中の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。

2. 毒性試験の結果概要

資料 1 に示す各種毒性試験結果から、メトブロムロンの急性毒性は弱く (LD₅₀ (経口) >2000 mg/kg 体重、LD₅₀ (経皮) >2000 mg/kg 体重、LC₅₀ (吸入) >1.60 mg/L)、ごく軽度な眼刺激性及び皮膚刺激性、強い皮膚感作性が認められた。

短期及び長期反復経口投与による影響は、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。

毒性試験の概要を表 5 に示す。

表 5 各試験における無毒性量等

急性毒性		
試験	LD ₅₀ 又は LC ₅₀	観察された症状
急性経口毒性 ラット 非 GLP (資料 9)	LD ₅₀ 雌雄 : 2600 mg/kg 体重	投与量 : 500、1000、2000、3000、5000、6000 mg/kg 体重 3000 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) 2000 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 : 1000 mg/kg 体重以上で死亡例 雌 : 2000 mg/kg 体重以上で死亡例
急性経口毒性 ラット GLP (資料 10)	LD ₅₀ 雌 : >2000 mg/kg 体重	投与量 : 2000 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
急性経口毒性 マウス 非 GLP (資料 11)	LD ₅₀ 雌雄 : 2100 mg/kg 体重	投与量 : 775、1290、2150、3170、3590 mg/kg 体重 3590 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 : 2150 mg/kg 体重以上で死亡例 雌 : 1290 mg/kg 体重以上で死亡例

急性経皮毒性 ラット GLP（資料 12）	LD ₅₀ 雌雄：>2000 mg/kg 体重	症状及び死亡例なし		
急性経皮毒性 ラット 非 GLP（資料 13）	LD ₅₀ 雌雄：>3000 mg/kg 体重	頻呼吸 死亡例なし		
急性吸入毒性（エアロゾル） ラット GLP（資料 14）	4 時間 LC ₅₀ 雌雄：>1.60 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		
試験	結果			
皮膚刺激性 ウサギ 非 GLP（資料 15）	ごく軽度な紅斑及び浮腫が認められた。			
眼刺激性 ウサギ 非 GLP（資料 16）	ごく軽度な結膜発赤が認められた。			
皮膚感作性 （Maximization 法） モルモット GLP（資料 17）	陽性			
短期毒性				
試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重/日)	LOAEL (mg/kg 体重/日)	所見
28 日間 反復経口 投与毒性 ラット GLP （資料 18）	雌雄：0、50、250、1000 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	1000 ppm 雄：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・ RDW 増加、T.Bil 増加、脾絶 対重量、比重量及び対脳重量 比増加、肝クッパー細胞/類洞 薄緑色色素沈着 雌：体重増加抑制(投与 1～28 日の 増加量)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 雄：Ret 増加、脾マクロファージ緑 色色素沈着、MCHC 減少 雌：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 雌雄：脾髄外造血亢進
90 日間 反復経口 投与毒性 ラット GLP （資料 19）	雌雄：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	250 ppm 雄：RBC・Hb・Ht 減少、Ret 増加、 脾髄外造血亢進 雌：RBC・Hb・Ht 減少、MCV・ MetHb(最終と殺時)・ハイン ツ小体(最終と殺時)増加、脾

				髓外造血亢進、骨髓赤血球造血亢進 100 ppm 以上 雄：脾ヘモジデリン沈着 雌：脾ヘモジデリン沈着、Ret 増加、MCHC 減少
28 日間 反復経口 投与毒性 マウス 非 GLP (資料 20)	雌雄：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	800 ppm 雄：WBC 増加、RBC 減少、MCH 増加、脾絶対重量及び対脳重量比増加 雌：MCV 及び MCH 増加 200 ppm 以上 雄：Ht 減少、Ret 増加、脾比重量増加 雌：体重増加抑制(投与 2 週以降)、Ret 増加 50 ppm 以上 雄：ハインツ小体増加(投与 4 週)、MCHC 増加 雌：ハインツ小体増加(投与 4 週)
90 日間 反復経口 投与毒性 イヌ GLP (資料 21)	雌雄：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	250 ppm 雄：RBC 及び MCHC 減少、ハインツ小体増(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、脾うつ血、骨髓赤血球造血亢進、ヘモジデリン沈着 雌：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、脾うつ血、骨髓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
28 日間 反復経皮 投与毒性 ラット GLP (資料 22)	雌雄：0、40、200、1000 6 時間/日、5 日/週	雌雄：40	雌雄：200	1000 mg/kg 体重/日 雄：RBC・Hb・Ht 減少、MCV、MCH 及び Ret 増加、脾絶対重量・比重量・対脳重量比増加、肝髓外造血亢進、脾うつ血 雌：脾絶対重量・比重量・対脳重量比増加、肝髓外造血亢進、脾うつ血、 200 mg/kg 体重/日以上 雄：脾髓外造血亢進及びヘモジデリン沈着増加 雌：RBC・Hb・Ht 減少、MCV・MCH・Ret 増加、脾髓外造血亢進及びヘモジデリン沈着増加

試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重/日)	LOAEL (mg/kg 体重/日)	所見
1 年間 反復経口 投与毒性 イヌ 非 GLP (資料 23)	雌雄：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	250 ppm 雄：RBC・Hb・Ht・MCHC 減少、 PLT・MCV・MCH 増加、Ret・ MetHb(投与 4 週)・ハウエルジ ョリー小体(投与 4 週以降)増 加、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、骨髓造 血亢進、脾ヘモジデリン沈 着、骨髓ヘモジデリン沈着、 腎ヘモジデリン沈着 雌：RBC 及び MCHC 減少、PLT 及 び MCV 増加、Ret・MetHb(投 与 4 週以降)・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、骨髓造血亢進、脾 ヘモジデリン沈着、骨髓ヘモ ジデリン沈着、腎ヘモジデリ ン沈着 50 ppm 以上 雌雄：ハインツ小体増加(投与 8 週 以降)
遺伝毒性				
試験	試験系	試験濃度		結果
復帰突然変異 (Ames) GLP (資料 24)	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA102、TA1535、 TA1537 株)	①10.0~3160 µg/プレート(+/-S9) (プレート法) ②10.0~3160 µg/プレート(+/-S9) (プレインキュベーション法)		陰性
復帰突然変異 (Ames) GLP (資料 25)	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	プレインキュベーション法 TA100 及び TA1535 株： 39.1~2500 µg/プレート(-S9) 156~5000 µg/プレート(+S9) TA98、TA1537 及び WP2 <i>uvrA</i> 株： 156~5000 µg/プレート(+/-S9)		陰性
マウスリンフォーマ TK GLP (資料 26)	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK+/-)	①62.5~1000 µg/mL (+/-S9、3 時間処理) ②15.6~250 µg/mL (-S9、24 時間処理)		陰性
染色体異常 GLP (資料 27)	ヒト末梢血リンパ球細胞	①125~1000 µg/mL(+/-S9、4 時間処理) ②31.3~250 µg/mL(-S9、24 時間処理) 125~1000 µg/mL(+S9、4 時間処理)		陰性
小核 GLP (資料 28)	SD ラット(骨髓細胞) (一群雌雄各 5 匹)	125、250 及び 500 mg/kg 体重 (単回経口投与 24 又は 48 時間後に標本 作製)		陰性

長期毒性及び発がん性				
試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重/日)	LOAEL (mg/kg 体重/日)	所見
2 年間 反復経口 投与毒性 ラット 非 GLP (資料 29)	雌雄：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	250 ppm 雄：体重増加抑制(投与 6 週以降)、 Hb 及び Ht 減少、肝クッパー細 胞ヘモジデリン沈着 雌：脾絶対重量増加、肝クッパー細 胞ヘモジデリン沈着 150 ppm 以上 雄：Ret 及びハインツ小体(投与 1 か 月以降)増加、脾ヘモジデリン沈 着 雌：体重増加抑制(投与 1 週以降)、 MCV・Ret・MetHb・ハインツ小 体(投与 6 か月以降)増加、脾比 重量増加、脾ヘモジデリン沈着 50 ppm 以上 雌：Hb・RBC・Ht 減少
2 年間 発がん性 ラット 非 GLP (資料 30)	雌雄：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	150 ppm 雄：肝ヘモジデリン沈着、脾ヘモジ デリン沈着 雌：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 発がん性は認められなかった。
24 か月間 発がん性 マウス 非 GLP (資料 31)	雌雄：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	50 ppm 雄：脾髄外造血亢進 雌：卵巣のう胞増加 12 ppm 以上 雄：ハインツ小体増加(投与 12 及び 24 か月)、多染性赤血球増加 雌：ハインツ小体増加(投与 12 及び 24 か月) 発がん性は認められなかった。

生殖・発生毒性				
試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重/日)	LOAEL (mg/kg 体重/日)	所見
二世代 繁殖毒性 ラット GLP (資料 32)	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 150 ppm 雌雄：肝クッパー細胞ヘモジデリン沈着、MCH、MCHC、MetHb、ハインツ小体及び WBC 増加 等 50 ppm 以上 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かった。
発生毒性 ラット 非 GLP (資料 33)	0、10、30、90 (妊娠 6～15 日投与)	母動物：10 胎児：30	母動物：30 胎児：90	90 mg/kg 体重/日 母動物：死亡(2 例、妊娠 9 日及び 10 日) 胎児：胸椎ダンベル状椎体及び第 13 肋骨未骨化 30 mg/kg 体重/日以上 母動物：補正体重増加率減少及び摂餌量減少 催奇形性は認められなかった。
発生毒性 ウサギ 非 GLP (資料 34)	0、10、30、100 (妊娠 6～18 日投与)	母動物：30 胎児：30	母動物：100 胎児：100	100 mg/kg 体重/日 母動物：死亡(2 例、妊娠 12 日及び 13 日)、体重減少/増加抑制、摂餌量減少、妊娠子宮重量減少、胎盤重量増加 胎児：生存胎児数減少、吸収胚増加(早期吸収胚数増加傾向)、着床後胚死亡率増加傾向 催奇形性は認められなかった。
神経毒性				
試験	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	LOAEL (mg/kg 体重/日)	所見
急性神経 毒性 ラット GLP (資料 35)	雌雄：0、30、100、300	雄：30 雌：100	雄：100 雌：300	300 mg/kg 体重 雄：自発運動量減少 雌：体重増加抑制(投与 1 日後以降)及び自発運動量減少 100 mg/kg 体重以上 雄：体重増加抑制(投与 1 日後以降)

生体機能への影響、GLP（資料 36）				
試験	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	NOAEL (mg/kg 体重)	LOAEL (mg/kg 体重/日)	結果
一般状態（多 次元観察法） ラット	0、100、500、1000 (経口) (一群雌雄 6 匹)	100	500	1000 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：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：1000 mg/kg 体重で死亡例 雌：500 mg/kg 体重以上で死亡例
一 般 状 態 (Irwin 法) マウス	0、100、1000、2000 (経口) (一群雌雄 4 匹)	100	1000	2000 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) 1000 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(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、正向反射低下、 握力低下、眼瞼半閉鎖、姿勢 異常(投与 1～4 時間後)
自発運動量 マウス	0、100、1000、2000 (経口) (一群雄 6 匹)	100	1000	1000 mg/kg 体重以上： 自発運動量減少(投与直後～3.25 時間後)
血圧及び心拍 数 ラット	0、100、500、1000 (経口) (一群雌 6 匹)	—	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
呼吸数 ラット	0、100、500、1000 (経口) (一群雌 6 匹)	100	500	500 mg/kg 体重以上： 呼吸数減少(投与 24 時間後)
尿量、尿 pH、 尿比重及び尿 電解質	0、100、500、1000 (経口) (一群雌 6 匹)	100	500	1000 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
その他（メカニズム等）			
試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	結果	
4 週間反復経口投与 9 週間回復 ラット GLP (資料 37)	雌雄：0、50、250 ppm	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)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、病理組織学的検査を検討するため、4 週間反復経口投与 9 週間回復試験が実施された。 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。	
試験		結果	
Hershberger ラット GLP (資料 38)		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、精囊・凝固腺、前立腺、旧海綿体筋+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。	

食品安全委員会の評価において、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たことから、ラット及びマウスにおける無毒性量が設定されている。

食品から摂取するメトブロムロンの許容一日摂取量 (ADI) は、イヌを用いた 1 年間反復経口投与毒性試験の雄の NOAEL 0.46 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 で除した 0.0046 mg/kg 体重/日が許容一日摂取量 (ADI) として設定されている。

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 年間反復経口投与毒性試験の雄の NOAEL 1.59 mg/kg 体重であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.015 mg/kg 体重が急性参照用量 (ARfD) として設定した。

III. 農薬使用者暴露許容量 (AOEL)

急性毒性試験の結果及び 28 日間反復経皮投与毒性試験の結果において、経皮又は吸入経路特異的な毒性は見られなかったこと、農薬としての使用方法から、メトブロムロンの農薬使用者暴露許容量 (AOEL) の設定に当たっては、経皮又は吸入経路特異的な毒性を考慮する必要はないと判断した。よって経口投与による短期毒性試験及び生殖・発生毒性試験の結果に基づき AOEL を設定する。

また、ラットを用いた 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ラットを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験及び 2 年間慢性毒性試験において無毒性量が得られていることから、ラットにおける無毒性量は得られていると考えられた。なお、マウスについては、短期毒性試験で無毒性量が得られていないことから、24 か月間発がん性試験の結果も考慮した (表 7)。

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 年間反復経口投与毒性試験の 0.46 mg/kg 体重/日であった。

また、最小の無毒性量に近い投与量におけるラットを用いた動物代謝試験の経口吸収率は 0.5 mg/kg 体重投与群の 82.1~82.6%であり (表 6)、経口吸収率は 80%を超えることから AOEL の設定に当たっては、経口吸収率による補正が必要ないと判断した。

表 6 メトブロムロンを単回経口投与した場合の経口吸収率 (%)

投与量	0.5 mg/kg体重		50 mg/kg体重		50 mg/kg体重	
採取時間	168 hr		168 hr		72 hr	
使用動物	SDラット		SDラット		Tif:RAI fラット	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
経口吸収率	82.6	82.1	72.6	69.14	83.1	81.1

以上の結果から、イヌを用いた 1 年間反復経口投与毒性試験のハインツ小体増加の無毒性量 0.46 mg/kg 体重/日を、安全係数 100 で除した 0.0046 mg/kg 体重/日を農薬使用者暴露許容量 (AOEL) と設定した。

AOEL	0.0046 mg/kg 体重/日
(AOEL 設定根拠試験)	反復経口投与毒性試験
(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
(経口吸収率)	補正しない

<参考>

<EFSA (2014 年) >

AOEL	0.016 mg/kg 体重/日
(AOEL 設定根拠試験)	反復経口投与毒性試験
(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
(毒性所見)	溶血性貧血 (MetHb、ハインツ小体、Ret 増加、RBC、Hb、Ht 減少等)、脾臓 (ヘモジデリン沈着及びうっ血)、肝臓 (重量増加) 等
(安全係数)	100
(経口吸収率)	補正しない

Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance metobromuron

(URL : <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/3541>)

表 7 AOEL の設定に関連する毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重/日)	LOAEL (mg/kg 体重/日)	備考 ¹⁾
ラット	28 日間 反復経口 投与毒性 (資料 18)	0、50、250、1000 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 反復経口 投与毒性 (資料 19)	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	雄：脾へモジデリン沈着 雌：脾へモジデリン沈着、 Ret 増加、MCHC 減少
	2 世代 繁殖毒性 (資料 32)	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：5.29 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：16.0 F ₁ 雌：5.71 児動物： P 雄：－ P 雌：－ F ₁ 雄：－ F ₁ 雌：－	親動物 雌雄：脾へモジデリン沈着 児動物 雌雄：毒性所見なし 繁殖能に対する影響は認め られなかった。
	発生毒性 (資料 33)	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かつ た。
マウス	28 日間 反復経口 投与毒性 (資料 34)	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	雄：ハインツ小体増加、 MCHC 増加 雌：ハインツ小体増加
	24 か月間 発がん性 試験 (資料 31)	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かつ た。

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重/日)	LOAEL (mg/kg 体重/日)	備考 ¹⁾
ウサギ	発生毒性 (資料 21)	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、妊 娠子宮重量減少、胎 盤重量増加 胎児：生存胎児数減少、吸収 胚増加(早期吸収胚数 増加傾向)、着床後胚 死亡率増加傾向 催奇形性は認められなかつ た。
イヌ	90 日間 反復経口 投与毒性 (資料 21)	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	雄：RBC 及び MCHC 減少、 ハインツ小体増(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、骨髓赤血球造 血亢進、ヘモジデリン沈 着 雌：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、骨髓赤血球造血亢進 及びヘモジデリン沈着、 尿細管上皮ヘモジデリ ン沈着
	1 年間 反復経口 投与毒性 (資料 23)	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

—：最小毒性量又は無毒性量は設定できなかった。

／：該当なし

¹⁾：備考には最小毒性量で認められた毒性所見の概要を示した。

IV. 急性農薬使用者暴露許容量 (AAOEL)

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 (表 8) 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 年間反復経口投与毒性試験の雄の MetHb 増加の無毒性量 1.59 mg/kg 体重/日であった。得られた毒性所見を検討した結果、MetHb 増加が単回投与による影響であるか確認した試験は提出されていないものの、反復投与試験においても早くて投与 4 週で影響が認められている結果が得られており、単回投与による可能性を否定できる知見がないことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.015 mg/kg 体重を急性農薬使用者暴露許容量 (AAOEL) と設定した。また、AOEL の設定同様、経口吸収率による補正が必要ないと判断した。

AAOEL	0.015 mg/kg 体重
(AAOEL 設定根拠試験)	反復経口投与毒性試験
(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
(経口吸収率)	補正しない

<参考>

<EFSA (2014 年) >

AAOEL

未評価

Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance metobromuron

(URL : <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/3541>)

表8 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

試験	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重/日)	LOAEL (mg/kg 体重/日)	急性参照用量設定に関連 するエンドポイント*
一般薬理 (一般状態) ラット (資料 38)	雌雄：0、100、500、1000	雌雄：100	雌雄：500	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、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)
急性毒性 ラット (資料 9)	雌雄：500、1000、2000、3000、 5000、6000	雌雄：－	雌雄：500	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 ラット (資料 10)	雌：2000	雌：－	雌：2000	雌：自発運動低下及び緩 徐呼吸
急性神経毒性 ラット (資料 35)	雌雄：0、30、100、300	雄：30 雌：100	雄：100 雌：300	雄：体重増加抑制 雌：体重増加抑制及び自 発運動量減少
一般薬理 (一般状態) マウス (資料 38)	雌雄：0、100、1000、2000	雌雄：100	雌雄：1000	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 (中枢神経系) マウス (資料 38)	雄：0、100、1000、2000	雄：100	雄：1000	雄：自発運動量減少
急性毒性 マウス (資料 11)	雌雄：775、1290、2150、3170、 3590	雌雄：－	雌雄：775	雌雄：沈静、呼吸困難、 眼球突出、粗毛、う ずくまり及び腹臥位
1年間反復経 口投与毒性 イヌ (資料 23)	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	雄：7.88 雌：8.49	雌雄：MetHb 増加

*：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

－：無毒性量は設定できなかった。

V. 暴露量の推計

1. 経皮吸収試験

(1) 経皮吸収率の推定 (資料 39、GLP)

(ア) ^{14}C 標識メトブロムロンを用いた *in vitro* 経皮吸収試験

試験方法：

調製方法：非標識メトブロムロンに[$\text{phe-}^{14}\text{C}$]メトブロムロンを添加し、さらに製剤白試料と混合して 501 g ai/L (メトブロムロン 41%水和剤) になるように調製した (製剤)。また、非標識メトブロムロンに[$\text{phe-}^{14}\text{C}$]メトブロムロンを添加し、製剤白試料及び水と混合して 10.1 g ai/L になるように製剤希釈液を調製した (50 倍希釈液)。

採取試料：試験容器 (レセプターチャンバー) にレセプター液を満たし、その上部にヒト及びラットの皮膚試料を接触させ、調製した製剤及び 50 倍希釈液を皮膚試料に塗布し 6 時間処理した。試験はそれぞれ 6 例で実施した。処理 6、24 時間後に皮膚試料を、24 時間後にドナーチャンバーを洗浄し、その洗浄液を採取した。処理 24 時間後に皮膚試料を採取し、テープにより角質層中の放射性物質を回収し (テープストリップ)、その濃度及び回収率等を測定した。また、レセプター液を経時的に採取し、皮膚を透過した放射性物質の濃度を測定した。

試験結果：メトブロムロン水和剤を用いた経皮吸収試験の結果の概要を表 9 に示す。

なお、本試験はヒトとラットの皮膚で実施しているが、農薬使用者への影響評価ガイダンス³に示されている試験の優先度に基づき、ヒトの試験結果を採用し、その結果を表 9 にまとめた。

³ 農薬の登録申請において提出すべき資料について (平成 31 年 3 月 29 日付け 30 消安第 6278 号農林水産省消費・安全局長通知) の別紙 1 「農薬使用者への影響評価ガイダンス」

表 9：製剤及び 50 倍希釈液のヒトの皮膚を用いた経皮吸収試験結果

	製剤		希釈 1 (1:50)	
皮膚試料数	6		6	
Target concentration 設定濃度 [mg/mL]	501		10.1	
Target dose 設定投与量 [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$]	5006		101	
投与量に対する回収率 [%]	平均	SD	平均	SD
<u>Dislodgeable dose 吸収率から除外できる量</u>				
Skin wash after 6, 24 hours 6 及び 24 時間後の皮膚試料洗浄液	102.51	2.34	92.58	3.60
Donor chamber wash ドナーチャンバー洗浄液	0.09	0.06	0.03	0.03
<u>Skin associated dose 皮膚試料に関連する量</u>				
Tape strips 1-2 テープストリップ 1-2	<LOD	<LOD	0.01	0.01
Tape strips 3-5 テープストリップ 3-5	<LOD	<LOD	0.01	0.01
Skin preparation 皮膚試料中残渣量	0.03	0.03	0.03	0.02
<u>Absorbed dose 吸収量</u>				
Receptor fluid レセプター液	0.48	0.17	6.26	2.01
Receptor chamber wash レセプターチャンバー洗浄液	N/A	N/A	N/A	N/A
Total recovery 総回収率	103.11	2.23	98.89	1.73
LLC of t0.5 absorption 試料採取期間の半分の期間における透過率($t_{0.5}$) ¹⁾	-	-	-	-
Absorption complete? 完全に吸収されたか否か	いいえ		いいえ	
Measured absorption, if LLC of t0.5 $\leq 75\%$ $t_{0.5} \leq 75\%$ のときの吸収率 ¹⁾	0.50	0.19	6.28	2.02
Measured absorption corrected 補正経皮吸収率 ²⁾	0.50	0.19	6.28	2.02
Relevant absorption estimate 経皮吸収率 ³⁾	0.689		8.302	
Final estimate (rounded) 最終吸収率(丸め値)	0.69		8.3	

N/A：実施せず LOD：検出限界未満

¹⁾：試験終了時の透過量に対する試験の半分の期間の透過量の割合 ($t_{0.5}$) が不明であり、 $t_{0.5}$ の LLC (Lower limit of confidence) が 75%以上である事を確認できなかったため、2 番目までのテープストリップ由来の被験物質を経皮吸収量から除外し、3 枚目以降のテープストリップ由来の被験物質を経皮吸収量として合算した。

²⁾：製剤及び希釈剤の平均経皮回収率が 95 %以上であったことから、回収率による各吸収率の補正は行わなかった。

³⁾：皮膚試料数に応じた係数を乗じた標準偏差を補正経皮吸収率の平均値に加算した数値。

(イ) 経皮吸収率の推定結果

[phe-¹⁴C]メトブロムロンを用いたヒト *in vitro* 経皮吸収試験結果を使用し、農薬使用者への影響ガイダンスに基づき経皮吸収率を以下のとおり推定した。

① 角質層中残渣量

試験終了時の透過量に対する試験の半分の期間の透過量の割合 ($t_{0.5}$) が 75%以上であることを確認できなかったため、3 枚目以降のテープストリップ由来の被験物質を経皮吸収率として合算した。

② 試験の回収率による補正

製剤及び希釈剤の平均経皮回収率が 95%以上であったことから、回収率による各吸収率の補正は行わなかった。

③ サンプル間の変動

皮膚試料数は 6 であったことから係数 1.0 を標準偏差に乘じサンプル間の変動を考慮して最終経皮吸収率を算出した。

④ 経皮吸収率の算出

①～③にしたがって、製剤については $0.50+0.19 \times 1.0=0.69\%$ 、50 倍希釈液は $6.28+2.02 \times 1.0=8.30\%$ と算出した。

以上から試験を実施したメトブロムロン 41%製剤 (501 g ai/L) の経皮吸収率は 0.69%、50 倍希釈液 (10.1 g ai/L) の経皮吸収率は 8.3%と推定した。

(ウ) 暴露評価に用いる経皮吸収率

申請されたメトブロムロン水和剤は試験に用いた製剤と同一処方であることから、評価における製剤の経皮吸収率は 0.69%を適用する。

試験に用いた希釈倍数は 50 倍、I. の 5. 適用病害虫雑草等の範囲及び使用方法における希釈倍数としては 250 倍であることから、製剤と 50 倍希釈液の試験結果二点を用いた線形外挿法により、250 倍希釈液の経皮吸収率は 39%と推定し、それを適用する。

2. 圃場における農薬使用者暴露

メトブロムロンを含有する農薬製剤で実施した圃場における農薬使用者暴露試験結果は提出されていない。

3. 暴露量の推計

プロマンフロアブル (メトブロムロン 41%水和剤) について、I. の 5. 適用病

害虫雑草等の範囲及び使用方法に従って使用した場合の暴露量を予測式により推計した。推計に当たっては、「農薬使用者への影響評価ガイダンス」に準拠して、表 10 に示すパラメータ等を用いた。暴露量の推計結果を表 11 に示す。

表 10 暴露量の推計に用いたパラメータ等

製剤の形態（製剤/散布液）		製剤：液体／散布時：液体
調製時の予測式		フロアブル等
経皮吸収率	製剤	0.69%
	希釈液（250 倍）	39%

VI. リスク評価結果

I. の 5. 適用病虫害雑草等の範囲及び使用方法に従って使用した場合の推計暴露量に対する AOEL 占有率及び AAOEL 占有率は、防護装備として、不浸透性手袋及び長袖・長ズボンの作業衣を着用する条件において、100%を下回っていた（表 11）。

表 11 プロマンフロアブルの推計暴露量及びリスク評価結果

使用 番号	作物名	使用方法等 (投下量／使用時期／使用方法／評価に用いた使用回数)	希釈 倍数	散布時の 予測式	防護装備あり								備考	
					調製時		散布時			反復	急性	%AOEL 1)		%AAOEL 2)
					マスク	手袋	防護服	マスク	手袋	(μg ai/kg 体重/日)	(μg ai/kg 体重)			
1	小麦 (秋播)	400 mL, 100 L/10a／ は種後出芽前／全 面土壌散布／1回	250	液剤_芝 (手散布)		不浸透 性手袋	長ズボ ン・長 袖の作 業衣			4.3	6.5	94.4	43.4	
2	だいず	400 mL, 100 L/10a／ は種後出芽前／全 面土壌散布／1回	250	液剤_芝 (手散布)		不浸透 性手袋	長ズボ ン・長 袖の作 業衣			4.3	6.5	94.4	43.4	
3	あずき	400 mL, 100 L/10a／ は種後出芽前／全 面土壌散布／1回	250	液剤_芝 (手散布)		不浸透 性手袋	長ズボ ン・長 袖の作 業衣			4.3	6.5	94.4	43.4	
4	いんげ んまめ	400 mL, 100 L/10a／ は種後出芽前／全 面土壌散布／1回	250	液剤_芝 (手散布)		不浸透 性手袋	長ズボ ン・長 袖の作 業衣			2.4	6.5	51.9	43.4	

使用 番 号	作物名	使用方法等 (投下量／使用時期／使用方法／評価に用いた使用回数)	希釈 倍数	散布時の 予測式	防護装備あり								備 考	
					調製時		散布時			反復	急性	%AOEL 1)		%AAOEL 2)
					マスク	手袋	防護服	マスク	手袋	(μg ai/kg 体重/日)	(μg ai/kg 体重)			
5	ばれい しょ	400 mL, 100 L/10a／ 植付後～萌芽始期 ／全面土壌散布／ 1回	250	液剤_芝 (手散布)		不浸透 性手袋	長ズボ ン・長 袖の作 業衣			4.1	6.5	88.1	43.4	

¹⁾ : AOEL 占有率＝反復暴露量 (μg ai/kg 体重/日) ÷ 1000 (μg/mg) ÷ AOEL (mg/kg 体重/日) × 100

²⁾ : AAOEL 占有率＝急性暴露量 (μg ai/kg 体重) ÷ 1000 (μg/mg) ÷ AAOEL (mg/kg 体重) × 100

なお、体重当たり暴露量の計算には国民の平均体重 55.1 kg を用いている。

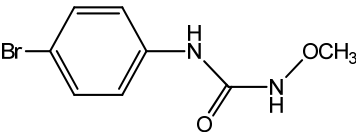
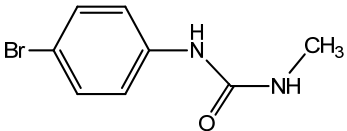
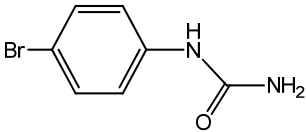
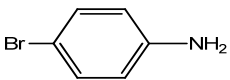
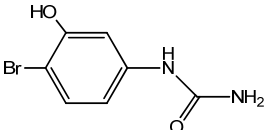
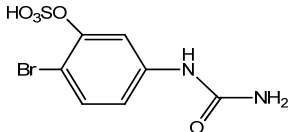
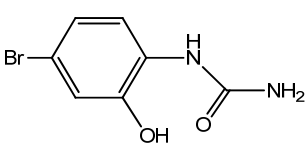
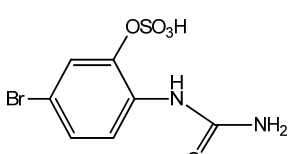
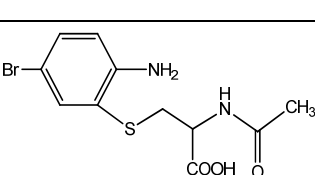
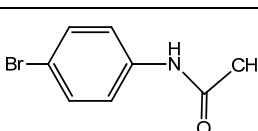
評価資料

資料 番号	報告年	表題、出典（試験施設以外の場合） GLP 適合状況（必要な場合）、公表の有無	提出者
1	2022	農薬評価書 メトブロムロン 食品安全委員会 公表 URL : http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20220119018	—
2	1989	The Absorption, Distribution and Excretion of [U- ¹⁴ C]phenyl C-3126 (metobromuron) in the Rat GLP、未公表	石原産業(株)
3	2017	Metobromuron: Pharmacokinetics and Tissue Distribution in Rats GLP、未公表	石原産業(株)
4	2015	メトブロムロンのラット血中動態 非 GLP、未公表	石原産業(株)
5	2015	メトブロムロンのラット組織分布 非 GLP、未公表	石原産業(株)
6	1990	The Metabolic Pathways of [U- ¹⁴ C]Phenyl C 3126 in the Rat GLP、未公表	石原産業(株)
7	1990	The Metabolite Profiles in Urine and Faeces Extracts of Rats after Administration of [U- ¹⁴ C]Phenyl C 3126 GLP、未公表	石原産業(株)
8	1968	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) 非GLP、未公表	石原産業(株)
9	1980	Report on Acute Oral LD ₅₀ in the Rat of Technical C 3126 非GLP、未公表	石原産業(株)
10	2020	Acute Oral Toxicity Study of Metobromuron in Rats GLP、未公表	石原産業(株)
11	1975	Acute Oral LD ₅₀ of Technical Metobromuron (C 3126) in the Mouse 非GLP、未公表	石原産業(株)
12	2017	Metobromuron Technical: Acute Dermal Toxicity Study in Rats GLP、未公表	石原産業(株)
13	1969	Report on the Determination of the Acute Dermal LD ₅₀ to the Rat of Metobromuron Technical 非 GLP、未公表	石原産業(株)
14	1997	4-hour Acute Inhalation Toxicity Study with C 3126 tech. in Rats GLP、未公表	石原産業(株)

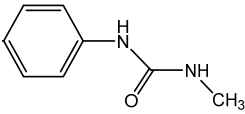
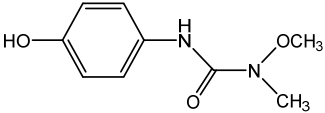
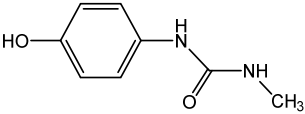
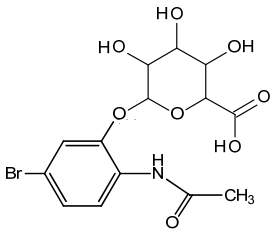
資料 番号	報告年	表題、出典（試験施設以外の場合） GLP 適合状況（必要な場合）、公表の有無	提出者
15	1980	Report on skin irritation in the rabbit after single application of technical C 3126 非 GLP、未公表	石原産業(株)
16	1980	Report on eye irritation in the rabbit after single application of technical C 3126 非 GLP、未公表	石原産業(株)
17	1996	Skin Sensitisation Test in the Guinea Pig, Maximisation Test GLP、未公表	石原産業(株)
18	2016	Metobromuron technical: Repeated Dose 28-day Dietary Toxicity Study in Rats GLP 準拠、未公表	石原産業(株)
19	2014	Ninety-day dietary toxicity study of SL-1201 in rats GLP、未公表	石原産業(株)
20	1983	28 days Toxicity Study with Metobromuron Techn. in Mice 非 GLP、未公表	石原産業(株)
21	2015	Ninety-day dietary toxicity study of SL-1201 in Dogs GLP、未公表	石原産業(株)
22	1990	28-Day Repeated Dose Dermal Toxicity Study in the Rat GLP、未公表	石原産業(株)
23	1985	Report on the Study of the Toxicity of Metobromuron in Beagle Dogs After 12-Month Administration in the Diet 非 GLP、未公表	石原産業(株)
24	2010	Mutagenicity Study of Metobromuron Tech in the <i>Salmonella typhimurium</i> Reverse Mutation Assay (<i>in vitro</i>) GLP、未公表	石原産業(株)
25	2020	Bacterial Reverse Mutation Test of Metobromuron GLP、未公表	石原産業(株)
26	2010	Mutagenicity Study of Metobromuron Tech in the Mouse Lymphoma forward Mutation Assay - <i>in vitro</i> - GLP、未公表	石原産業(株)
27	2010	<i>In vitro</i> Assessment of the Clastogenic Activity of Metobromuron Tech in Cultured Human Peripheral Lymphocytes GLP、未公表	石原産業(株)
28	2010	Micronucleus Test of Metobromuron Tech in Bone Marrow Cells of the CD Rat by Oral Administration GLP、未公表	石原産業(株)
29	1986	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	石原産業(株)

資料 番号	報告年	表題、出典（試験施設以外の場合） GLP 適合状況（必要な場合）、公表の有無	提出者
		非 GLP、未公表	
30	1986	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 the oncogenic potential of metobromuron in rats of the main groups after 24-month administration in the diet 非 GLP、未公表	石原産業(株)
31	1987	REPORT on the Study of an Oncogenic Potential of Metobromuron in Mice After up to 24-Month Administration in the Diet 非 GLP、未公表	石原産業(株)
32	1987	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、未公表	石原産業(株)
33	1982	Report on C 3126 Tech. Teratology Study in Rats 非 GLP、未公表	石原産業(株)
34	1982	Study to Determine the Prenatal Toxicity of N-(4-Bromophenyl)-N-methoxy-N-methyl-urea (=Reg. No. 39 209) in Rabbits 非 GLP、未公表	石原産業(株)
35	2015	Acute neurotoxicity study of SL-1201 in rats GLP、未公表	石原産業(株)
36	2015	SL-1201: Pharmacology Studies GLP、未公表、	石原産業(株)
37	2010	4-Week Oral Toxicity (Feeding) Study in the Male Wistar Rat with 9-Week Recovery GLP、未公表	石原産業(株)
38	2011	Study for anti-androgenic and androgenic activities by oral administration to immature castrated male rats (Rodent Hershberger Assay) GLP、未公表	石原産業(株)
39	2010	Metobromuron 500SC in vitro absorption through human and rat epidermis using [14C]-metobromuron GLP、未公表	石原産業(株)

別紙 1 主要代謝物略称

記号	化学名	構造式
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	

記号	化学名	構造式
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 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl) tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-2-yloxy] urea	
XVII	3-(4-bromophenyl)-1-methoxy-1-[(3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl) tetrahydro- 2 <i>H</i> - pyran-2-yl] urea	
XVIII	3-(4-bromophenyl)-1-methoxy-3-[(3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl) tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-2-yl] urea	
XIX	3-(4-bromophenyl)-1-methoxy-1-[(3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl) tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-2-yloxy] methyl} urea	

記号	化学名	構造式
XX	1-methyl-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 用語及び略語

ADI	Acceptable Daily Intake	許容一日摂取量
Alb	albumin	アルブミン
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ARfD	Acute Reference Dose	急性参照用量
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
Chol	cholesterol	コレステロール
Glob	globulin	グロブリン
GLP	good laboratory practice	優良試験所規範
Hb	hemoglobin	ヘモグロビン（血色素量）
Ht	haematocrit	ヘマトクリット値
LC ₅₀	median lethal concentration	半数致死濃度
LD ₅₀	median lethal dose	半数致死量
LOAEL	Lowest-Observed-Adverse-Effect Level	最小毒性量
LOEL	Lowest-Observed-Effect Level	最小作用量
MCH	mean corpuscular haemoglobin	平均赤血球血色素量
MCHC	mean cell hemoglobin concentration	平均赤血球血色素濃度
MCV	mean corpuscular volume	平均赤血球容積
MetHb	methemoglobin	メトヘモグロビン量
NOAEL	No-Observed-Adverse-Effect-Level	無毒性量
PLT	platelet count	血小板数
RBC	red blood cell	赤血球数
RDW	red blood cell distribution width	赤血球分布幅
Ret	reticocyte	網状赤血球数
ppm	parts per million	百万分の1(10 ⁻⁶)
T.Bil	total bilirubin	総ビリルビン

TG	triglyceride	トリグリセリド
TP	total protein	総蛋白質
WBC	white blood cell	白血球数

農林水産省告示第1650号（農薬取締法第四条第一項第五号に掲げる場合に該当するかどうかの基準を定める件第一号の規定に基づき、同号の農林水産大臣が定める基準を定める件）の一部を改正する告示案についての意見・情報の募集の結果について（案）

1. 意見募集の概要

（1）意見募集の対象農薬

メトブロムロン

（2）意見募集の周知方法

関係資料を電子政府の総合窓口（e-Gov）に掲載

（3）意見募集期間

令和4年10月26日（水）～ 令和4年11月24日（木）

（4）意見提出方法

- ・ 電子政府の総合窓口（e-Gov）
- ・ 郵送

（5）意見提出先

農林水産省消費・安全局農産安全管理課

2. 意見募集の結果

（1）御意見提出者数

- ・ 電子政府の総合窓口（e-Gov） 1 通
- ・ 郵送 0 通

（2）御意見の延べ総数 1 件

(別紙)

農林水産省告示第 1650 号（農薬取締法第四条第一項第五号に掲げる場合に該当するかどうかの基準を定める件第一号の規定に基づき、同号の農林水産大臣が定める基準を定める件）の一部を改正する告示案についての意見・情報の募集に寄せられた意見・情報の概要及びそれに対する考え方（案）

	御意見	御意見に対する考え方
1	化学的な安全性等についてはともかく、臭素（Br）を含むものを環境中に散布するというのはあまり好ましい事ではないと考える。 通常、他の、散布しても問題の無い元素のみにより構成された農薬を用いるのが適切と考える。 この薬剤に限らずであるが、臭素の様な元素を含む物質は、基本として使用しないようにしていくのが適切と考える（特段の必要がある場合は話が別であるが。しかし通常、他の、問題性のある元素を含まない除草剤等の利用が可能があるはずであろう。）。 国は、この様な、臭素等の問題性の大きい元素を含む農薬等について、規制を強めていくようにしていただきたい。	農薬は、農作物に散布され、意図的に環境中に放出されるものであることから、人の健康や環境に対する安全を確保することが必要です。このため、毒性、作物への残留、環境への影響等に関する様々な試験成績に基づき、安全性の評価を行い、問題がないと判断した農薬のみを、農林水産省が登録しています。また、農薬は登録されたものしか使ってはいけないことはもちろん、登録の際に、使用できる作物と使用方法（希釈倍数、使用量、使用時期、回数など）も合わせて定めており、農薬を使用するときにこれらを遵守することで農薬の安全性が確保されています。 農薬使用者への影響評価については、「農業資材審議会農薬分科会」及び「農薬使用者への影響評価法に関する検討会」において、農薬使用者の暴露量及び暴露許容量の算定方法等を含めた必要事項の審議を行い、その評価法が定められました。（具体的な評価法については、「農薬の登録申請において提出すべき資料について」（平成31年3月29日付け30消安第6278号農林水産省消費・安全局長通知）別紙1「農薬使用者への影響評価ガイダンス」参照） 本剤の評価においては、各試験で得られた無毒性量を種差及び個人差を考慮した安全係数で除して、農薬使用者暴露許容量（AOEL）及び急性農薬使用者暴露許容量（AAOEL）を設定しております。申請されたとおり使用された場合の推計暴露量は、AOEL及びAAOELを超えないことを確認しており、農薬使用者の安全性は担保されると考えています。