

農薬評価書

メタフルミゾン

2008年8月

食品安全委員会

目 次

	頁
○審議の経緯	3
○食品安全委員会委員名簿	3
○食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	3
○要約	5
I. 評価対象農薬の概要	6
1. 用途	6
2. 有効成分の一般名	6
3. 化学名	6
4. 分子式	6
5. 分子量	6
6. 構造式	6
7. 開発の経緯	6
II. 安全性に係る試験の概要	8
1. 動物体内運命試験	8
(1) 血中濃度推移	8
(2) 排泄	8
(3) 胆汁中排泄	9
(4) 体内分布 (単回投与)	10
(5) 代謝物同定・定量	11
(6) 反復投与後の分布・代謝・排泄	12
2. 植物体内運命試験	14
(1) キャベツ	14
(2) トマト	14
(3) ワタ	15
3. 土壌中運命試験	16
(1) 好氣的土壌中運命試験	16
(2) 土壌吸着試験	16
4. 水中運命試験	17
(1) 加水分解試験	17
(2) 水中光分解試験 (蒸留水及び自然水)	17
5. 土壌残留試験	17
6. 作物残留試験	18
7. 後作物残留試験	19
8. 一般薬理試験	20
9. 急性毒性試験	20
10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	21

1 1.	亜急性毒性試験	21
(1)	28 日間亜急性毒性試験(イヌ)	21
(2)	90 日間亜急性毒性試験(ラット)	22
(3)	90 日間亜急性毒性試験(イヌ)	22
(4)	90 日間亜急性毒性試験(ラット、Z-異性体)	23
(5)	90 日間亜急性毒性試験(ラット、代謝物 C)	24
1 2.	慢性毒性試験及び発がん性試験	25
(1)	1 年間慢性毒性試験(イヌ)	25
(2)	2 年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	26
(3)	18 カ月間発がん性試験(マウス)	27
1 3.	生殖発生毒性試験	27
(1)	2 世代繁殖試験(ラット)	27
(2)	発生毒性試験(ラット)	29
(3)	発生毒性試験(ウサギ)	29
1 4.	遺伝毒性試験	30
Ⅲ.	食品健康影響評価	32
・	別紙 1 : 代謝物/分解物等略称	35
・	別紙 2 : 検査値等略称	36
・	参照	37

<審議の経緯>

- 2006年 2月 22日 農林水産省より厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び
基準設定依頼（新規：はくさい、キャベツ）
- 2006年 2月 27日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価に
ついて要請（厚生労働省発食安第0227001号）
- 2006年 2月 28日 関係書類の接受（参照1~41）
- 2006年 3月 2日 第133回食品安全委員会（要請事項説明）（参照42）
- 2006年 9月 6日 第4回農薬専門調査会総合評価第一部会（参照43）
- 2007年 12月 18日 追加資料受理（参照44）
- 2008年 5月 9日 第15回農薬専門調査会確認評価第一部会（参照45）
- 2008年 6月 24日 第40回農薬専門調査会幹事会（参照46）
- 2008年 7月 17日 第247回食品安全委員会（報告）
- 2008年 7月 17日 より8月15日 国民からの御意見・情報の募集
- 2008年 8月 26日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 2008年 8月 28日 第252回食品安全委員会（報告）
- 2008年 8月 29日 厚生労働大臣へ通知

<食品安全委員会委員名簿>

(2006年6月30日まで)	(2006年12月20日まで)	(2006年12月21日から)
寺田雅昭（委員長）	寺田雅昭（委員長）	見上 彪（委員長）
寺尾允男（委員長代理）	見上 彪（委員長代理）	小泉直子（委員長代理*）
小泉直子	小泉直子	長尾 拓
坂本元子	長尾 拓	野村一正
中村靖彦	野村一正	畑江敬子
本間清一	畑江敬子	廣瀬雅雄**
見上 彪	本間清一	本間清一

*：2007年2月1日から

**：2007年4月1日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2007年3月31日まで)

鈴木勝士（座長）	三枝順三	根岸友恵
廣瀬雅雄（座長代理）	佐々木有	林 真
赤池昭紀	高木篤也	平塚 明
石井康雄	玉井郁巳	藤本成明
泉 啓介	田村廣人	細川正清
上路雅子	津田修治	松本清司
臼井健二	津田洋幸	柳井徳磨
江馬 眞	出川雅邦	山崎浩史
大澤貫寿	長尾哲二	山手丈至

太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎
布柴達男

與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)

林 真 (座長代理*)

赤池昭紀

石井康雄

泉 啓介

上路雅子

臼井健二

江馬 真

大澤貫寿

太田敏博

大谷 浩

小澤正吾

小林裕子

三枝順三

佐々木有

代田眞理子****

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

出川雅邦

長尾哲二

中澤憲一

納屋聖人

成瀬一郎***

西川秋佳**

布柴達男

根岸友恵

平塚 明

藤本成明

細川正清

松本清司

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

吉田 緑

若栗 忍

* : 2007年4月11日から

** : 2007年4月25日から

*** : 2007年6月30日まで

**** : 2007年7月1日から

(2008年4月1日から)

鈴木勝士 (座長)

林 真 (座長代理)

相磯成敏

赤池昭紀

石井康雄

泉 啓介

今井田克己

上路雅子

臼井健二

太田敏博

大谷 浩

小澤正吾

川合是彰

小林裕子

<専門参考人>

三枝順三

佐々木有

代田眞理子

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

長尾哲二

中澤憲一

永田 清

納屋聖人

西川秋佳

布柴達男

根岸友恵

根本信雄

平塚 明

藤本成明

細川正清

堀本政夫

松本清司

本間正充

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

吉田 緑

若栗 忍

要 約

トリフルオロメトキシフェニル環を有する殺虫剤である「メタフルミゾン」(CAS No. 139968-49-3) について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、動物体内運命 (ラット)、植物体内運命 (キャベツ、トマト及びワタ)、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物残留、急性毒性 (ラット)、亜急性毒性 (ラット及びイヌ)、慢性毒性 (イヌ)、慢性毒性/発がん性併合 (ラット)、発がん性 (マウス)、2 世代繁殖 (ラット)、発生毒性 (ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、メタフルミゾン投与による影響は主に体重増加量、血液及び肝臓に認められた。発がん性、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 12 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 0.12 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺虫剤

2. 有効成分の一般名

和名：メタフルミゾン

英名：metaflumizone (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：(EZ)-2'-[2-(4-シアノフェニル)-1-(α,α,α -トリフルオロ-*m*-トリル)エチリデン]-4-(トリフルオロメトキシ)カルバニロヒドラジド

英名：(EZ)-2'-[2-(4-cyanophenyl)-1-(α,α,α -trifluoro-*m*-tolyl)ethylidene]-4-(trifluoromethoxy)carbanilohydrazide

CAS(No. 139968-49-3)

和名：2-[2-(4-シアノフェニル)-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]エチリデン]-*N*[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ヒドラジンカルボキサミド

英名：2-[2-(4-cyanophenyl)-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]ethylidene]-*N*[4-(trifluoromethoxy)phenyl]hydrazinecarboxamide

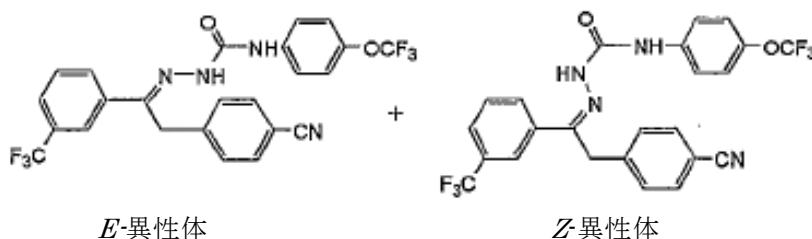
4. 分子式

C₂₄H₁₆F₆N₄O₂

5. 分子量

506.4

6. 構造式



(原体中の含有率 E-異性体：90%以上、Z-異性体：10%以下)

7. 開発の経緯

メタフルミゾンは、1989年に日本農薬株式会社により開発されたトリフルオロメトキシフェニル環を有する殺虫剤である。本剤は、野菜、茶等の鱗翅目害虫及び一部の鞘翅目、膜翅目害虫に対して殺虫活性が発見された。本剤は、昆虫の神経細胞

の Na⁺チャンネルに作用し、神経系での情報伝達を阻害すると考えられる。薬剤を取り込んだ鱗翅目害虫は、速やかに神経麻痺の状態になり、正常な活動が妨げられ、最終的には死にいたる。Na⁺チャンネルに作用することが知られている合成ピレスロイド系殺虫剤に対して抵抗性を示す系統の鱗翅目害虫に対しても、本剤は高い殺虫効果を示すことから、合成ピレスロイド系殺虫剤とは異なる作用機構でインドキサカルブと同様に電位依存性 Na⁺チャンネルに作用すると考えられる。

今回、農薬取締法に基づく新規登録申請（はくさい、キャベツ）がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験（II. 1~4）は、メタフルミゾンのベンゾニトリル環の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（[ben- ^{14}C]メタフルミゾン）及びトリフルオロメトキシフェニル環の炭素を ^{14}C で標識したもの（[trf- ^{14}C]メタフルミゾン）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、メタフルミゾンに換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示した。

1. 動物体内運命試験

(1) 血中濃度推移

SD ラット（一群雌雄各 4 匹）に、[ben- ^{14}C]メタフルミゾンまたは[trf- ^{14}C]メタフルミゾンを低用量（30 mg/kg 体重）または高用量（1,000 mg/kg 体重）で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

血中放射能濃度推移は表 1 に示されている。消失半減期 ($T_{1/2}$) は、[ben- ^{14}C]メタフルミゾン及び[trf- ^{14}C]メタフルミゾンでそれぞれ 38~48 時間及び 139~402 時間であった。[ben- ^{14}C]メタフルミゾンの低用量投与群では血中濃度推移に雌雄間の差はなく、血中最高濃度(C_{\max})は、雄及び雌でそれぞれ 0.15 及び 0.18 mg/L、その最高濃度到達時間 (T_{\max}) はそれぞれ投与 10 及び 12 時間後であった。[trf- ^{14}C]メタフルミゾンの低用量投与群では C_{\max} は[ben- ^{14}C]メタフルミゾン投与時より高く、雄で 15 時間後に 0.30 mg/L、雌で 23 時間後に 0.22 mg/L であった。消失半減期 ($T_{1/2}$) も雄で 139 時間、雌で 325 時間と長く、[ben- ^{14}C]メタフルミゾンに比べ 3~7 倍であった。これは、トリフルオロメトキシフェニル環を有する[trf- ^{14}C]メタフルミゾンの代謝物が、血球成分と吸着あるいは結合した結果と推定された。（参照 2）

表 1 血中放射能濃度推移*

投与量	低用量				高用量			
	[ben- ^{14}C]メタフルミゾン		[trf- ^{14}C]メタフルミゾン		[ben- ^{14}C]メタフルミゾン		[trf- ^{14}C]メタフルミゾン	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
T_{\max} (時間)	10	12	15	23	32	27	48	23
C_{\max} (mg/L)	0.15	0.18	0.30	0.22	1.67	2.18	3.95	6.43
$T_{1/2}$ (時間)	44	48	139	325	38	42	230	402

* : 4 動物の平均。

(2) 排泄

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に[ben- ^{14}C]メタフルミゾンまたは[trf- ^{14}C]メタフルミゾンを低用量または高用量で単回経口投与し、排泄試験が実施された。投与後 168 時間までの尿、糞及びケージ洗浄液を採取し、放射能濃度を測定した。

投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 2 に示されている。

主要排泄経路は、性、投与量及び標識位置の違いにかかわらず糞中であった。
(参照 2)

表 2 投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	低用量				高用量			
	雄		雌		雄		雌	
試料	尿*	糞	尿*	糞	尿*	糞	尿*	糞
[ben- ¹⁴ C]メタフルミゾン	0.87	95.0	0.74	94.4	2.2	112	2.3	103
[trf- ¹⁴ C]メタフルミゾン	1.5	89.3	1.1	88.6	3.1	89.9	2.1	92.3

* : ケージ洗浄液を含む。

(3) 胆汁中排泄

胆管カニューレションした SD ラット (一群雌雄 4 匹) に [ben-¹⁴C]メタフルミゾンまたは [trf-¹⁴C]メタフルミゾンを低用量または高用量で単回経口投与し、投与後 72 時間までの胆汁、尿 (ケージ洗浄液を含む)、消化管内容物及びカーカスを採取し放射能濃度を測定した。

投与後 72 時間の胆汁、尿、消化管及びカーカスにおける放射能は表 3 に示されている。いずれの性、投与量及び標識体においても、投与後 72 時間に回収された総放射能は総投与放射能 (TAR) の 10%未満であった。投与量によらず、吸収されたメタフルミゾンの大部分は胆汁中へ排泄されたが、その量は低用量及び高用量で、それぞれ 0.9~4.7%TAR 及び 0.2~1.3%TAR であった。尿中への排泄率は非常に低く、低用量、高用量ともに 0.5%TAR 未満であった。(参照 2)

表 3 投与後 72 時間の胆汁、尿、消化管及びカーカスにおける放射能(%TAR)

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	胆汁	尿*	消化管	カーカス
[ben- ¹⁴ C]メタフルミゾン	低用量	雄	4.7	0.3	0.0	2.3
		雌	3.7	0.5	0.1	2.4
	高用量	雄	1.3	0.2	0.0	0.4
		雌	0.7	0.4	0.0	0.3
[trf- ¹⁴ C]メタフルミゾン	低用量	雄	1.2	0.5	0.0	1.0
		雌	0.9	0.3	0.0	1.7
	高用量	雄	0.3	0.3	0.0	0.3
		雌	0.2	0.3	0.0	0.3

* : ケージ洗浄液を含む。

(4) 体内分布 (単回投与)

SD ラット (一群雌雄各 3 匹) に[ben-¹⁴C]メタフルミゾンまたは[trf-¹⁴C]メタフルミゾンを低用量または高用量で単回経口投与し、投与後 168 あるいは 288 時間まで定期的に解剖し、臓器・組織中の放射能濃度を測定した。

主要組織における残留放射能濃度は表 4 に示されている。

[ben-¹⁴C]メタフルミゾン投与時には、消化管、肝臓、脂肪、副腎、甲状腺、膵臓及び腎臓に高濃度の放射能が認められた。消化管及び脂肪を除くほとんど全ての組織及び臓器中の残留放射能濃度は、投与量に関わらず雌雄ともに血液の T_{max} 付近で最高値となり、以後経時的に減少し、投与 168 時間後には、大部分の組織及び臓器中放射能は 0.1%TAR 未満に減衰した。しかし、脂肪中の放射能濃度は最終投与 48 時間後 (低用量投与群)、または 168 時間後 (高用量投与群) まで増加し続けた。[trf-¹⁴C]メタフルミゾン投与時には、消化管、脂肪、肝臓、副腎、膵臓、甲状腺及び腎臓に高濃度の放射能が認められた。ほとんどの組織及び臓器中の残留放射能濃度は、投与量に関わらず雌雄ともに血液の T_{max} 付近で最高値となった。肝臓及び血漿中の放射能濃度は、初期の時点で最高値となった。(参照 2)

表 4 主要組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与量	標識体	性別	T _{max} 付近 ¹⁾	最終試料採取時間 ²⁾
低用量	[ben- ¹⁴ C] メタフルミゾン	雄	消化管(4.72), 肝(3.93), 脂肪(3.65), 副腎(2.75), 甲状腺(1.57), 膵(1.49), 腎(1.29), 脾(0.54), 骨髄(0.47), 血漿(0.19), 血液(0.11)	脂肪(4.99), 肝(1.59), 膵(0.91), 副腎(0.71), 消化管(0.34), 甲状腺(0.33), 腎(0.31), 脾(0.14), 骨髄(0.10), 血液(0.03), 血漿(0.02), 赤血球(0.02)
		雌	消化管(4.84), 脂肪(3.89), 肝(3.04), 副腎(2.85), 腎(1.11), 甲状腺(1.02), 骨髄(0.43), 脾(0.41), 血漿(0.13), 血液(0.09), 赤血球(0.06)	脂肪(6.96), 肝(1.34), 副腎(1.12), 消化管(0.54), 甲状腺(0.40), 腎(0.37), 脾(0.20), 骨髄(0.16), 血漿(0.03), 血液(0.03), 赤血球(0.03)
	[trf- ¹⁴ C] メタフルミゾン	雄	脂肪(4.92), 消化管(4.84), 副腎(2.91), 肝(2.70), 膵(2.17), 甲状腺(1.58), 腎(1.55), 脾(0.67), 骨髄(0.60), 赤血球(0.45), 血液(0.33), 血漿(0.26)	脂肪(2.12), 赤血球(0.52), 血液(0.31), 肝(0.18), 副腎(0.17), 膵(0.14), 消化管(0.14), 腎(0.14), 胸腺(0.13), 甲状腺(0.10), 脾(0.08), 骨髄(0.05), 血漿(0.01)
		雌	脂肪(6.53), 副腎(5.08), 肝(3.47), 消化管(3.47), 膵(2.60), 甲状腺(2.01), 腎(1.87), 脾(0.81), 骨髄(0.57), 赤血球(0.34), 血液(0.33), 血漿(0.14)	脂肪(4.23), 皮膚(0.69), 消化管(0.46), 副腎(0.45), 赤血球(0.43), 甲状腺(0.32), 膵(0.31), 血液(0.30), 肝(0.28), 腎(0.24), 脾(0.12), 骨髄(0.09), 血漿(0.02)

高用量	[ben- ¹⁴ C] メタフルミゾン	雄	脂肪(34.7), 肝(18.7), 消化管(14.1), 副腎(12.1), 膵(11.8), 甲状腺(4.62), 腎(3.28), 脾(1.94), 骨髄(1.49), 血漿(0.42), 血液(0.37), 赤血球(0.31)	脂肪(73.3), 肝(22.8), 膵(11.4), 副腎(9.58), 甲状腺(5.02), 腎(4.41), 消化管(4.41), 骨髄(2.67), 脾(2.02), 血漿(0.73), 血液(0.55), 赤血球(0.49)
		雌	消化管(141), 脂肪(56.0), 肝(28.0), 副腎(22.9), 膵(18.9), 甲状腺(7.36), 腎(6.48), 骨髄(4.48), 脾(3.81), 血漿(1.02), 血液(0.71), 赤血球(0.51)	脂肪(93.2), 肝(36.2), 副腎(25.0), 膵(22.1), 消化管(15.8), 腎(10.0), 胸腺(9.96), 骨髄(9.38), 甲状腺(7.85), 肺(7.79), 脾(5.72), 血漿(1.31), 赤血球(1.20), 血液(1.15)
	[trf- ¹⁴ C] メタフルミゾン	雄	脂肪(85.7), 消化管(19.6), 副腎(17.6), 肝(14.2), 膵(10.9), 赤血球(9.30), 肺(8.99), 腎(7.57), 血液(6.31), 脾(4.37), 骨髄(2.47), 血漿(1.75)	脂肪(13.6), 赤血球(10.0), 血液(6.66), 副腎(2.13), 肺(1.88), 肝(1.65), 膵(1.60), 甲状腺(1.33), 腎(1.19), 消化管(1.10), 脾(1.06), 骨髄(0.69), 血漿(0.25)
		雌	消化管(96.6), 脂肪(33.3), 副腎(18.1), 肝(16.5), 赤血球(10.4), 甲状腺(6.60), 腎(5.95), 血液(4.62), 下垂体(4.26), 骨髄(3.83), 脾(3.71), 膵(2.67), 血漿(2.37)	脂肪(31.6), 赤血球(6.18), 血液(3.97), 副腎(3.91), 消化管(3.10), 肝(2.29), 甲状腺(2.01), 腎(1.60), 脾(1.21), 膵(0.87), 骨髄(0.66), 血漿(0.21)

- 1) 低用量投与群、[ben-¹⁴C]メタフルミゾンは 10 時間後、[trf-¹⁴C]メタフルミゾンは 12 時間後。
高用量投与群、[ben-¹⁴C]メタフルミゾンは 36 時間後、[trf-¹⁴C]メタフルミゾンは 12 時間後。
2) [ben-¹⁴C]メタフルミゾンは 168 時間後、[trf-¹⁴C]メタフルミゾンは 288 時間後。

(5) 代謝物同定・定量

排泄試験[1. (2)]で得られた糞及び胆汁中排泄試験[1. (3)]で得られた、尿及び胆汁中の代謝物について、同定・定量試験が実施された。

尿及び胆汁中における代謝物は表 5 に示されている。

糞中における主要成分は親化合物であり、総残留放射能 (TRR) の 92%以上を占めた。

尿中からは、親化合物は検出されず、主要代謝物として[ben-¹⁴C]メタフルミゾン投与群では I 及び L が、[trf-¹⁴C]メタフルミゾン低用量投与群では P 及び E、高用量群では O がそれぞれ検出された。

胆汁からは、親化合物は検出されず、主要代謝物として[ben-¹⁴C]メタフルミゾン投与群では I が、[trf-¹⁴C]メタフルミゾン投与群では Q、S 及び T (いずれも 0.2%TAR 未満) がそれぞれ検出された。(参照 2)

表 5 尿及び胆汁中における代謝物 (%TAR)

標識体	投与量	性別	部位	代謝物
[ben- ¹⁴ C] メタフルミゾン	低用量	雄	尿	F(0.04), I(0.03), J(0.03), L(0.17), その他(0.03)
			胆汁	I(1.56), F(0.56), J(0.50), D(0.17), K(0.12), L(0.10), その他(0.69)
		雌	尿	L(0.21), I(0.16), J(0.05), F(0.01), その他(0.07)

	高用量	雄	胆汁	I(0.93), F(0.60), J(0.29), D(0.10), L(0.09), K(0.08), その他(0.61)
			尿	I(0.09), L(0.08), F(0.01), J(0.01), その他(0.01)
		雌	胆汁	I(0.68), J(0.16), K(0.06), D(0.05), F(0.03), L(0.03), その他(0.29)
			尿	I(0.18), L(0.11), J(0.03), F(0.02), その他(0.06)
[trf- ¹⁴ C] メタフルミゾン	低用量	雄	胆汁	I(0.31), J(0.08), D(0.04), K(0.03), L(0.02), F(0.01), その他(0.21)
			尿	P(0.16), E(0.10), N(0.03), O(0.02), M(0.01), その他(0.08)
		雌	胆汁	T(0.11), S(0.10), Q(0.03), その他(0.56)
			尿	E(0.16), P(0.15), N(0.02), O(0.01), M(0.00), その他(0.06)
	高用量	雄	胆汁	T(0.08), S(0.05), Q(0.02), その他(0.35)
			尿	O(0.18), P(0.10), E(0.03), M(0.01), N(0.01), その他(0.07)
		雌	胆汁	S(0.04), Q(0.02), T(0.02), その他(0.22)
			尿	O(0.24), P(0.08), E(0.02), M(0.02), N(0.00), その他(0.04)
			胆汁	S(0.03), T(0.02), Q(0.01), その他(0.14)

以上、メタフルミゾンはラットに投与されると、そのほとんどは未変化体として糞中に排泄された。体内に吸収されたメタフルミゾンの主要代謝経路は、①ヒドラジンカルボキサミド部分の加水分解により *p*-(トリフルオロメトキシ)アニリン(E) 及びフェナシルベンゾニトリル誘導体(D)の生成及び②ベンゾニトリル環もしくはトリフルオロメトキシフェニル環の水酸化であると考えられた。①の反応の後、さらにマロン酸、シュウ酸、グリシンもしくはグルクロン酸との抱合体形成が、一方、②の反応の後では、メタフルミゾン分子内のフッ素 1 原子がグルタチオン抱合される経路がそれぞれ考えられた。(参照 2)

(6) 反復投与後の分布・代謝・排泄

SD ラット (一群雌雄各 3 匹) に [ben-¹⁴C]メタフルミゾンまたは [trf-¹⁴C]メタフルミゾンを、低用量で 14 日間反復経口投与した。試験期間中、定期的に尿、糞及びケージ洗浄液を採取した。[ben-¹⁴C]メタフルミゾン投与群については、最終投与後 168 時間まで、[trf-¹⁴C]メタフルミゾン投与群については、288 時間まで定期的に解剖し、臓器・組織中の放射能濃度を測定した。

14 日間反復投与後の尿、糞及び組織中放射能濃度は表 6 に、14 日間反復投与後の主要組織における残留放射能濃度は表 7 に示されている。

投与した放射能の大部分 (71.5~89.9% TAR) は糞中から回収され、尿 (ケージ洗浄液を含む) からも 1.6~4.7% TAR の少量の放射能が検出された。組織中には、と殺時間に依存して 1.1~15.2% TAR の放射能が検出された。

主要な臓器・組織中の残留放射能分布において、[ben-¹⁴C]メタフルミゾン投与群で、最終投与 168 時間後に放射能濃度の高かった組織は、脂肪、肝臓、膵臓、卵巣 (雌)、副腎、皮膚及び消化管であった。最終投与 168 時間後におい

て、雌では雄よりも組織中に残存する放射能が高かった。

[trf-¹⁴C]メタフルミゾン投与群で最終投与 288 時間後に放射能濃度の高かった組織は、脂肪、赤血球、血液、皮膚及び副腎であった。

標識位置に関わらず、放射能が高濃度で維持された組織は脂肪であった。[trf-¹⁴C]メタフルミゾン投与群では[ben-¹⁴C]メタフルミゾン投与群に比べ、赤血球及び血液に高濃度の放射能が検出された。

放射能濃度の高かった組織、すなわち筋肉、肝臓、腎臓、脂肪及び血漿中の放射能を抽出、分析した。いずれの組織においても、抽出率には顕著な性差あるいは標識位置による差は認められなかった。組織中に残存する放射能を抽出すると、大部分が親化合物として存在した。親化合物以外にもいくつかの代謝物が検出されたが、いずれも微量成分であった。14 日間反復投与後の筋肉、肝、腎、脂肪及び血漿中の親化合物濃度を、単回投与の結果と比較すると、30 mg/kg 体重の用量ではそれぞれ 26(筋肉)、13(肝臓)、13(腎臓)、43(脂肪)及び 26(血漿)倍高かった。投与後 168 時間においてこれらの臓器を含めてすべての臓器・組織中放射能は顕著に減衰した。(参照 2)

表 6 14 日間反復投与後の尿、糞及び組織中放射能濃度(%TAR)

標識体		[ben- ¹⁴ C]メタフルミゾン					
性別		雄			雌		
試料		尿*	糞	組織	尿*	糞	組織
最終 投与後 時間	10	2.7	71.5	15.2	4.3	76.3	9.6
	48	3.4	82.5	4.7	4.7	80.7	4.3
	168	3.1	88.1	1.8	4.2	81.0	3.3
標識体		[trf- ¹⁴ C]メタフルミゾン					
性別		雄			雌		
試料		尿*	糞	組織	尿*	糞	組織
最終 投与後 時間	12	3.0	82.1	6.2	2.1	79.0	10.2
	168	3.2	87.7	1.7	2.0	88.4	2.4
	288	3.4	88.1	1.1	1.6	89.9	1.4

* : ケージ洗浄液を含む。

表 7 14 日間反復投与後の主要組織における残留放射能濃度(μg/g)

標識体	性別	T _{max} 付近 ¹⁾	最終試料採取時間 ²⁾
[ben- ¹⁴ C] メタフルミゾン	雄	脂肪(153), 副腎(47.6), 消化管(40.2), 膵(29.6), 肝(20.3), 甲状腺(13.3), 腎(11.4), 骨髓(7.19), 脾(6.34), 皮膚(4.63), 血漿(1.64), 血液(1.32), 赤血球(1.16)	脂肪(69.0), 肝(13.9), 膵(10.4), 副腎(7.17), 皮膚(4.39), 消化管(3.55), 甲状腺(2.63), 腎(2.52), 脾(1.37), 筋肉(1.34), 骨髓(1.30), 赤血球(0.44), 血液(0.42), 血漿(0.21)

	雌	脂肪(144), 骨髄(69.2), 副腎(53.1), 膵(39.8), 子宮(38.0), 卵巣(32.4), 消化管(25.2), 甲状腺(17.8), 腎(15.9), 脾(10.1), 肝(5.30), 血漿(2.55), 血液(2.06), 赤血球(1.69), 皮膚(1.37)	脂肪(95.2), 皮膚(22.0), 肝(16.1), 膵(14.8), 卵巣(13.4), 副腎(12.3), 子宮(8.63), 消化管(7.76), 甲状腺(5.72), 骨髄(5.12), 腎(4.80), 脾(2.54), 赤血球(0.62), 血液(0.56), 血漿(0.40)
[trf- ¹⁴ C] メタフルミゾン	雄	脂肪(56.5), 副腎(17.0), 膵(15.1), 消化管(12.9), 肝(11.8), 赤血球(11.2), 皮膚(9.38), 血液(8.62), 腎(6.23), 脾(4.22), 骨髄(3.10), 血漿(1.14)	脂肪(32.2), 赤血球(10.6), 血液(6.56), 副腎(3.01), 皮膚(2.93), 肝(2.39), 消化管(2.38), 腎(1.81), 脾(1.71), 骨髄(1.00), 血漿(0.21)
	雌	脂肪(58.9), 肝(23.4), 消化管(18.2), 赤血球(17.9), 膵(16.3), 皮膚(15.1), 卵巣(14.2), 血液(12.6), 子宮(12.6), 腎(12.5), 脾(7.28), 副腎(6.81), 骨髄(6.81), 血漿(2.80)	脂肪(39.0), 赤血球(7.22), 皮膚(5.89), 血液(4.90), 副腎(4.79), 消化管(4.28), 卵巣(3.66), 子宮(3.66), 膵(3.55), 肝(2.43), 腎(1.96), 脾(1.69), 骨髄(1.30), 血漿(0.23)

- 1) [ben-¹⁴C]メタフルミゾン投与群は 10 時間後、[trf-¹⁴C]メタフルミゾン投与群は 12 時間後。
- 2) [ben-¹⁴C]メタフルミゾン投与群は 168 時間後、[trf-¹⁴C]メタフルミゾン投与群は 288 時間後。

2. 植物体内運命試験

(1) キャベツ

フロアブル剤に調製した[ben-¹⁴C]メタフルミゾンまたは[trf-¹⁴C]メタフルミゾンを、栽培開始 106、113、120 及び 127 日後のキャベツ (品種名: Charmant) に 280 g ai/ha 相当の用量で散布して、植物体内運命試験が実施された。最終処理 0、3 及び 7 日後に葉部を採取し、試料とした。

[ben-¹⁴C]メタフルミゾン及び[trf-¹⁴C]メタフルミゾンの総残留放射能濃度は処理 3 日後でそれぞれ 9.71 及び 14.1 mg/kg、7 日後でそれぞれ 13.8 及び 14.7 mg/kg であった。両標識体とも抽出性放射能として 99.2~99.4%TRR 検出され、特にメタノール画分に 98.7~99.1%TRR 存在した。

抽出性放射能を分析した結果、親化合物 (*E* 異性体及び *Z* 異性体) が 7.33~14.4 mg/kg (75.5~98.3%TRR) 検出された。メタフルミゾンの異性体比 (*E/Z* 比) は処理 7 日後で 7 : 2~8 : 2 であった。主要代謝物として、D が処理 3 日及び 7 日後に、それぞれ 1.56 及び 2.09 mg/kg (16.0 及び 15.1%TRR) 検出された。他に C、G 及び未同定代謝物が検出されたが、いずれも 5%TRR 未満であった。(参照 3)

(2) トマト

フロアブル剤に調製した[ben-¹⁴C]メタフルミゾンまたは[trf-¹⁴C]メタフルミゾンを、圃場あるいは温室で栽培中のトマト(品種名: Roma)に、280g ai/ha の用量で 1 回/週の頻度で 6 回散布し、植物体内運命試験が実施された。最終処理 2 時間後及び 7 日後に成熟したトマト果実を採取し、試料とした。

[ben-¹⁴C]メタフルミゾン及び[trf-¹⁴C]メタフルミゾン処理後の総残留放射能濃度は、[ben-¹⁴C]メタフルミゾン処理 2 時間後で 0.60 (圃場) ~0.78 (温室)、

処理 7 日後で 0.34~0.52mg/kg、[trf-¹⁴C]メタフルミゾン処理 2 時間後で 0.39~0.40 mg/kg、処理 7 日後で 0.30 mg/kg (圃場、温室とも)であった。両標識体ともに残留放射能の大部分 (93.8~98.0%TRR) がアセトニトリル抽出画分に存在した。非抽出性画分中には 2.0~6.2%TRR しか検出されなかった。

抽出性放射能の代謝物分析の結果、両標識体ともに、親化合物 (*E*異性体及び *Z*異性体) が最も高濃度に検出され、処理 2 時間後及び 7 日後における残留濃度はそれぞれ 0.32~0.57 mg/kg (62.4~83.7%TRR) 及び 0.20~0.38 mg/kg (59.1~82.7%TRR) であった。メタフルミゾンの異性体比 (*E/Z*比) は、いずれの標識体あるいは栽培条件においても処理 2 時間後で約 5 : 5、処理 7 日後で約 4 : 6 であり、処理後速やかに *E*異性体から *Z*異性体への異性化が生じることが示唆された。主代謝物として D が、処理 2 時間後及び 7 日後にそれぞれ 0.08~0.12 mg/kg (12.6~15.7%TRR) 及び 0.04~0.06 mg/kg (11.5~11.9%TRR) 検出された。他に C、F 及び未同定代謝物が検出されたが、いずれも 5%TRR 未満であった。(参照 4)

(3) ワタ

フロアブル剤に調製した[ben-¹⁴C]メタフルミゾンまたは[trf-¹⁴C]メタフルミゾンを、ワタ (品種名 : Acala Maxxa) に 333~339 g ai/ha の用量で 1 回/週の頻度で 6 回散布して、植物体内運命試験が実施された。最終処理 21 日後に種子綿及びジントラッシュ (茎、葉、包葉などの綿繰り後の副産物) を採取し、種子綿のコットンを操ってリント (長い綿毛) とアンデリントコットンシード (短い地毛が付いた状態の種子) を得て、アンデリントコットンシード及びジントラッシュを試料とした。

[ben-¹⁴C]メタフルミゾン及び[trf-¹⁴C]メタフルミゾン処理 21 日後の総残留放射能濃度は、アンデリントコットンシードで 0.14~0.37 mg/kg、ジントラッシュで 29.3~19.2 mg/kg であった。また、アンデリントコットンシードでは 84.5~84.8%TRR が、ジントラッシュでは 97.0~97.2%TRR が抽出性放射能として検出された。

抽出性放射能を分析した結果、アンデリントコットンシードのメタノール抽出画分中から、親化合物 (*E*異性体及び *Z*異性体)、D、F、C 及び E が検出された。いずれの標識体を処理した場合においても、親化合物 (*E*異性体及び *Z*異性体) が最も多く、0.07~0.13 mg/kg (33.7~46.4%TRR) 検出された。異性体比 (*E/Z*比) は 4 : 5~5 : 5 であった。主要代謝物として D が、処理 21 日後に 0.06 mg/kg (16.6%TRR) 検出された。他に C、E、F 及び未同定代謝物が検出されたが、いずれも 10%TRR 未満であった。

ジントラッシュのメタノール/アセトニトリル抽出画分中から、親化合物 (*E*異性体及び *Z*異性体)、D、F 及び C が検出された。処理した標識体によらず親化合物 (*E*異性体及び *Z*異性体) が最も多く、12.5~14.1 mg/kg (48.1~64.7%TRR) 検出された。異性体比 (*E/Z*比) は、4 : 6 であった。主要代謝物はアンデリントコットンシードと同様 D であり、処理 21 日後に 3.83

mg/kg (13.1%TRR) 検出された。他に F、C 及び未同定代謝物が検出されたが、いずれも 10%TRR 未満であった。

以上の結果から植物体内におけるメタフルミゾンの主要代謝経路は、*E*異性体から *Z*異性体への異性化、ヒドラジンカルボキサミド部分の加水分解による D の生成とベンジル部位の水酸化による G の生成とこれに続く閉環による C の生成及び加水分解による F の生成であると考えられた。(参照 5)

3. 土壤中運命試験

(1) 好氣的土壤中運命試験

[ben-¹⁴C]メタフルミゾンまたは [trf-¹⁴C]メタフルミゾンを、砂壤土 (Princeton, NJ [米国]) に乾土あたり 0.8 mg/kg (880 g ai/ha 相当) の濃度で添加し、暗条件下 20±2°C で 364 日間インキュベートして、好氣的土壤中運命試験が実施された。処理直後(0日)、処理 14、28、61、100、120、187、273 及び 364 日後に土壌を採取し、分析した。

[ben-¹⁴C]メタフルミゾン及び[trf-¹⁴C]メタフルミゾンの放射能の総回収率は 94.4~110%TAR であった。メタノール抽出画分の放射能は処理直後に 104~108%TAR であったが、処理 364 日後(試験終了時)には 35.7~43.0%TAR に減少した。非抽出性放射能は、処理直後に 0.8~1.1%TAR であったが、364 日後には 20.8~38.1%TAR に増加した。試験終了時まで CO₂ は 8.2~28.6%TAR 検出されたが、揮発性有機物は検出されなかった。

メタフルミゾンの推定半減期は 186~209 日であった。

メタフルミゾンは処理直後の 100~103%TAR から経時的に減少し、処理 364 日後には 23.2~30.0%TAR となった。メタフルミゾンの異性体比 (*E/Z*比) は、処理直後に約 90 : 10 であったが、処理 364 日後には約 63~73 : 27~37 に変化した。このことから、好氣的土壌条件下において、*E*異性体から *Z*異性体への変換、あるいは *E*異性体が分解しやすいことが示唆された。処理 364 日後に主要分解物として CO₂ が 8.2~28.6%TAR、C が 7.2~7.5%TAR、G が 2.1~2.3%TAR 検出された。

以上の結果から、メタフルミゾンの好氣的土壌中での主要代謝経路は、*E*異性体から *Z*異性体への異性化、ベンジル部位の水酸化 (G) と、その後閉環による C の生成、また、ヒドラジンカルボキサミド部分の加水分解による D 及び H の生成を経て、最終的にはそれら分解物は土壌微生物により CO₂ まで分解されると推察された。(参照 6)

(2) 土壌吸着試験

メタフルミゾンの土壌吸着試験が 4 種類の国内土壌 (宮崎、埼玉岡部、栃木及び埼玉白岡) を用いて実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 329~648、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 10,200~52,200 であった。吸着係数は大きく、メタフルミゾンの

地下水汚染の可能性はほとんどないと考えられた。(参照 7)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

[ben-¹⁴C]メタフルミゾンまたは[trf-¹⁴C]メタフルミゾンを pH 4 及び 5 (フタル酸水素カリウム緩衝液)、7 及び 9 (トリス塩酸緩衝液) の各緩衝液にそれぞれ 1.6 µg/L となるように加えた後、25°C で、30 日間 (pH 5 においては 32 日間) インキュベートし、メタフルミゾンの加水分解試験が実施された。

その結果、25°C 条件下、30 日後の pH 4、5、7 及び 9 の緩衝液におけるメタフルミゾン (*E*-異性体及び *Z*-異性体) の残存率は、[ben-¹⁴C]メタフルミゾンにおいてはそれぞれ 2.4、47.6、87.5 及び 85.9% TAR であり、[trf-¹⁴C]メタフルミゾンにおいてはそれぞれ 3.5、44.3、93.8 及び 86.9% TAR であった。メタフルミゾンの推定半減期は pH 4、5、7 及び 9 の緩衝液において、6~7、27~31、304~648 及び 218~249 日であった。

以上の結果から、メタフルミゾンは酸性条件下では加水分解され、中性及びアルカリ性条件下では比較的安定であった。主な加水分解物は [ben-¹⁴C]メタフルミゾン添加時は D (最大 88.5 %TAR、pH 4、処理 30 日後)、[trf-¹⁴C]メタフルミゾン添加時は H が緩衝液中のフタル酸カリウムと反応して生成したアミド体とイミノ体 (最大合計値 73.8%TAR、pH 4、処理 14 日後) であり、その他の未同定分解物は 10%TAR 未満であった。(参照 8)

(2) 水中光分解試験 (蒸留水及び自然水)

[ben-¹⁴C]メタフルミゾンまたは[trf-¹⁴C]メタフルミゾンを、蒸留水 (pH 5.66~5.69) または自然水 (大阪府河内長野市地下水、pH 7.88) に 0.895 µg/L となるように加えた後、25±2°C で 15 日間キセノン光照射 (光強度 96.1~104.3 W/m²、測定波長 280~800 nm) し、水中光分解試験が実施された。

蒸留水中及び自然水中において、メタフルミゾンは速やかに分解し、処理 15 日後のメタフルミゾン (*E*-異性体及び *Z*-異性体) の残留率は蒸留水で 5.1~23.9%TAR、自然水で 12.7~21.9%TAR であった。主要分解物として、蒸留水中及び自然水中いずれにおいても、[ben-¹⁴C]メタフルミゾンでは F 及び U、[trf-¹⁴C]メタフルミゾンでは TLC 原点及び原点付近に局在する極性分解物群が多く認められた。その他、照射時間の増加に伴い複数の未同定分解物の生成が認められたが、個々の分解物は 10%TAR 以下であった。また、*E*-異性体から *Z*-異性体への異性化が示唆された。

メタフルミゾンの推定半減期は蒸留水中で 3.7~7.1 日、自然水中で 5.4~6.7 日、自然太陽光 (北緯 35° [東京]、春 [4 月~6 月]) 下の推定半減期に換算すると、蒸留水中で 3.6~7.5 日、自然水中で 5.3~7.1 日と算出された。(参照 9)

5. 土壌残留試験

火山灰・軽埴土 (茨城) 及び沖積・埴壤土 (高知) を用いて、メタフルミゾン

(*E*-異性体及び*Z*-異性体)及び分解物 C を分析対象化合物とした土壌残留試験(容器内及び圃場試験)が実施された。結果は表 8 に示されている。(参照 10)

表 8 土壌残留試験成績(推定半減期)

試験	濃度*	土壌	推定半減期	
			メタフルミゾン	メタフルミゾン +分解物 C
容器内試験	0.75 mg/kg	火山灰・軽埴土	119 日	142 日
		沖積・埴壤土	51 日	53 日
圃場試験	750 g ai/ha	火山灰・軽埴土	101 日	101 日
		沖積・埴壤土	94 日	95 日

* : 容器内試験で原体、圃場試験で 25%フロアブル剤を使用

6. 作物残留試験

はくさい及びキャベツを用いて、メタフルミゾン(*E*-異性体及び*Z*-異性体)、代謝物 C 及び D を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は表 9 に示されている。メタフルミゾン (*E*-異性体及び*Z*-異性体) の最高値は、いずれの化合物においてもはくさい(茎葉)の最終散布 3 日後における値であり、*E*-異性体 1.90 mg/kg、*Z*-異性体 3.43 mg/kg、代謝物 C 0.07 mg/kg 及び代謝物 D 1.09 mg/kg であった。(参照 11)

表 9 作物残留試験成績

作物名 実施年	試験 圃場数	使用 量	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					メタフルミゾン <i>E</i> -異性体		メタフルミゾン <i>Z</i> -異性体		代謝物C		代謝物D	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
はくさい (露地) 茎葉 2004 年	2	375- 700 g ai/ha	3	1	1.08	1.00	1.48	1.20	<0.05	<0.05	0.86	0.24*
				3	1.90	1.30	3.43	1.58	0.07	0.05*	1.09	0.50
				7	0.86	0.54	1.46	0.84	<0.05	<0.05	0.23	0.14*
				14	0.35	0.18*	0.35	0.26*	<0.05	<0.05	<0.09	<0.09
キャベツ (露地) 葉球 2004 年	2	500- 918 g ai/ha	3	1	1.15	0.72	1.75	1.07	<0.05	<0.05	0.13*	0.13*
				3	0.69	0.46	0.74	0.63	<0.05	<0.05	0.14*	0.14*
				7	0.13	0.10	0.18	0.12	<0.05	<0.05	<0.09	<0.09
				14	0.10	0.06*	0.14	0.07*	<0.05	<0.05	<0.09	<0.09

注) ・散布には25%フロアブル剤を使用した。

・一部に定量限界未満を含むデータの平均を計算する場合は定量限界値を検出したものとして計算し、*印を付した。

・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

表 10 の作物残留試験の分析値を用いて、メタフルミゾン及び代謝物 D を暴露評価対象化合物として農産物から摂取される推定摂取量が表 10 に示されている。

なお、本推定摂取量の算定は、申請された使用方法からメタフルミゾンが最大の残留を示す使用条件で、今回新規申請されたはくさい及びキャベツに使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定のもとに行った。

表10 食品中より摂取されるメタフルミゾン及び代謝物Dの推定摂取量

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：53.3kg)		小児（1~6歳） (体重：15.8kg)		妊婦 (体重：55.6kg)		高齢者（65歳以上） (体重：54.2kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)
はくさい	3.38	0.1	0.34	0.1	0.34	0.1	0.34	0.1	0.34
キャベツ	1.92	22.8	43.8	9.8	18.8	22.9	44.0	19.9	38.2
合計			44.1		19.1		44.3		38.5

注) ・残留値は、申請されている使用時期・回数のうち各試験区の平均残留値の最大値を用いた。
 ・ff：平成10年~12年の国民栄養調査（参照47~49）の結果に基づく農産物摂取量（g/人/日）。
 ・摂取量：残留値及び農産物摂取量から求めたメタフルミゾン及び代謝物Dの推定摂取量（μg/人/日）。

7. 後作物残留試験

レタス及びだいこんを用いて、メタフルミゾン(*E*-異性体及び*Z*-異性体)、代謝物C及びDを分析対象化合物とした後作物残留試験が実施された。

結果は表11に示されている。メタフルミゾン (*E*-異性体及び*Z*-異性体)、代謝物C及びDの残留値は全て定量限界未満 (<0.01 mg/kg) であった。(参照12)

表 11 後作物残留試験成績

作物名 実施年	試験 圃場 数	使用 量	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					メタフルミゾン <i>E</i> -異性体		メタフルミゾン <i>Z</i> -異性体		代謝物C		代謝物D	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
レタス (露地) 茎葉 2005年	1	750 g ai/ha	3	76	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいこん (露地) 葉部 2005年	1	750 g ai/ha	3	111	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいこん (露地) 根部 2005年	1	750 g ai/ha	3	111	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注) ・散布には25%フロアブル剤を使用した。
 ・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

8. 一般薬理試験

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 12 に示されている。(参照 13)

表 12 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数 匹/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	無作用量 (mg/kg 体重)	作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
中枢神経系	一般状態 (Irwin 法)	ICR マウス	雌雄 3	0、200、 600、2,000 (経口)	2,000	—	投与による影響なし
	一般状態 (FOB)	SD ラット	雄 5	0、200、 600、2,000 (経口)	2,000	—	投与による影響なし
	睡眠時間 (ヘキソamil ピタール睡眠)	ICR マウス	雄 8	0、200、 600、2,000 (経口)	2,000	—	投与による影響なし
循環器系	血圧・ 心拍数	SD ラット	雄 5	0、200、 600、2,000 (経口)	2,000	—	投与による影響なし
消化器系	腸管輸送能 (炭末輸送能)	ICR マウス	雄 8	0、200、 600、2,000 (経口)	600	2,000	2,000 mg/kg 体重 で炭末輸送能の低下
腎機能	尿量・ 尿中電解質	SD ラット	雄 5	0、200、 600、2,000 (経口)	2,000	—	投与による影響なし
血液	血液学的 検査	SD ラット	雄 5	0、200、 600、2,000 (経口)	2,000	—	投与による影響なし
	溶血検査	SD ラット	雄 5	0、200、 600、2,000 (経口)	2,000	—	投与による影響なし

9. 急性毒性試験

メタフルミズンのラットを用いた急性経口毒性試験、急性経皮毒性試験及び急性吸入毒性試験が実施された。結果は表 13 に示されている。(参照 14~16)

表 13 急性毒性試験概要 (原体)

投与経路	動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状なし 雄 1 例死亡*
吸入	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		雌雄：逃避行動、過呼吸、うずくまり、被毛の汚れ 死亡例なし
		>5.2	>5.2	

*：他の動物において死亡及び中毒症状が認められなかったため、検体投与の影響ではないと考えられた。

Z異性体及び代謝物 C 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 14 に示されている。(参照 17~18)

表 14 急性毒性試験概要(原体中異性体及び代謝物)

投与経路	化合物	動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
経口	Z異性体	SD ラット 雌雄各 3 匹	>5,000	>5,000	雌雄：全身状態の悪化、呼吸困難、立毛 死亡例なし
経口	代謝物 C	Wistar ラット 雌 6 匹		>2,000	症状及び死亡例なし

10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギ (雄) を用いた眼一次刺激性試験及び皮膚一次刺激性試験が実施された。その結果、眼刺激性は無し、または軽度の刺激性が認められた。皮膚刺激性は認められなかった。(参照 19~20)

Hsd Poc:DH 系モルモット (雌) を用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施された。その結果、皮膚感作性は陰性であった。(参照 21)

11. 亜急性毒性試験

(1) 28 日間亜急性毒性試験(イヌ) <参考データ>

ビーグル犬 (一群雌 2 匹) を用いたカプセル経口 (原体：0 及び 100 mg/kg 体重/日) 投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

その結果、100 mg/kg 体重/日投与群において、嘔吐が散発的に認められた。体重は対照群より 20% 低く、体重減少及び摂餌量減少が認められた。その他の

検査項目において検体投与の影響は認められなかった。(参照 22)

(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) を用いた強制経口 [原体: 0、30、60、300 (雄) 及び 300/200 (雌) mg/kg 体重/日 (雌は投与 3 週後より 200 mg/kg 体重/日)、溶媒: 0.5%CMC 水溶液] 投与による 90 日間亜急性毒性試験が (2 年間慢性毒性/発がん性併合試験[12. (2)]において 90 日間投与後中間と殺した動物のデータを採用) 実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 15 に示されている。

300 mg/kg 体重/日投与群の雌で投与 2 週後の平均体重が対照群より 16%の低値を、体重増加量が 71%の低値を示したため、投与 3 週後からの投与量を 200 mg/kg 体重/日に変更した。同群の雌では投与 13 週後に体重増加抑制が認められた (対照群と比べ平均体重で 12%、体重増加量で 27%の減少)。

本試験において、300 mg/kg 体重/日投与群の雄に小葉中心性肝細胞肥大等が、300/200 mg/kg 体重/日投与群の雌に体重増加抑制及び摂餌量減少等が認められたので、本試験における無毒性量は雌雄とも 60 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 23)

表 15 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
300(雄)、 300/200(雌) mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none">・ RBC 減少、網状赤血球数増加・ 小葉中心性肝細胞肥大	<ul style="list-style-type: none">・ 体重増加抑制・ 摂餌量減少 (投与 2 週まで)・ MCV 及び網状赤血球数増加・ AST 減少及び T.Chol 増加
60 mg/kg 体重/日 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 5 匹) を用いたカプセル経口 (原体: 0、6、12、30 及び 60/40/30 mg/kg 体重/日) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。本試験は 90 日間亜急性毒性試験及び 1 年間慢性毒性試験の併合試験として実施された。すなわち、投与 90 日後のと殺動物は設定せず、投与 1 年後にと殺予定の動物から得られた投与 90 日後の検査結果 (生死、一般状態、詳細な症状観察、体重変化、摂餌量、食餌効率、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査及び眼科学的検査) をもって 90 日間亜急性毒性を評価した。

最高用量群においては、当初は 60 mg/kg 体重/日の濃度で投与を開始したが、嘔吐、摂餌量低下、体重増加抑制及び体重減少等著しい毒性変化がみられ、投与 49 日後から 40 mg/kg 体重/日に減じた (同群では 1 年間慢性毒性試験実施時に、投与 245 日後から投与量をさらに 30 mg/kg 体重/日に減じたので、60/40/30 mg/kg 投与群と表記する)。

各投与群で認められた毒性所見は表 16 に示されている。

60/40/30 mg/kg 体重/日投与群では体重及び摂餌量の減少とともに雄 1 匹及び雌 2 匹に嘔吐、運動失調、流涎、横臥位など一般状態の悪化がみられたため切迫と殺した。

本試験において、30 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で嘔吐、運動失調、体重減少、摂餌量減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 12 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 24)

表 16 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	雌雄
60/40/30 mg/kg 体重/日	・ 全身状態の悪化 ・ 切迫と殺 (雄 1 匹、雌 2 匹)
30 mg/kg 体重/日 以上	・ 嘔吐、運動失調、流涎及び横臥位 ・ 体重減少、体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ MCHC 減少
12 mg/kg 体重/日 以下	毒性所見なし

(4) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット、Z-異性体)

Z-異性体の SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた強制経口 (検体: 0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒: 0.5%CMC 水溶液) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 17 に示されている。

雌においては、1,000 mg/kg 体重/日投与群では死亡例が、また 300 mg/kg 体重/日投与群では切迫と殺例が各 1 匹認められた。

血液生化学的検査において、300 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で ALP が、また 100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で T.Bil が増加した。しかし、いずれも軽度な変化であり、用量相関性が不明であったため、検体投与の影響とは考えられなかった。

病理組織学的検査において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌 2 匹に脾臓の動脈周囲リンパ組織及び辺縁帯の細胞密度の減少が認められ、このうち 1 匹は死亡した。また、この死亡例及び 300 mg/kg 体重/日投与群の切迫と殺例では脾臓のヘモジデリンが増加した。300 mg/kg 体重/日投与群の切迫と殺例及び 1000 mg/kg 体重/日投与群の 3 匹 (1 匹は死亡) では腸間膜リンパ節の傍皮質におけるリンパ球の壊死が認められた。これらの動物は著しい体重減少を伴っていたため、検体投与における直接的な影響ではなく、体重減少に起因する二次的な変化であると考えられた。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大、300 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で全身状態の悪化等の症状及び体重増加抑制等が

認められ、無毒性量は雄で 300 mg/kg 体重/日、雌で 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 25)

表 17 90 日間亜急性毒性試験(ラット、Z-異性体)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	・小葉中心性肝細胞肥大	・腹臥位、歩行失調、強直性痙攣、横臥位、四肢の外転 ・運動協調性の消失
300 mg/kg 体重/日以上	300 mg/kg 体重/日以下毒性所見なし	・肛門生殖器の尿による汚れ(300 mg/kg 群のみ)、無排便、頭部の斜位、立毛、全身状態の悪化 ・自発運動量減少 ・体重増加抑制(有意差は 300 mg/kg 体重/日投与群のみ) ・摂餌量減少 ・副腎比重量 ¹ 増加 ・副腎皮質(束状帯)空胞化
100 mg/kg 体重/日		毒性所見なし

(5) 90 日間亜急性毒性試験(ラット、代謝物 C)

代謝物 C の SD ラット(一群雌雄各 10 匹)を用いた強制経口(検体: 0、50、200 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒: 0.5%CMC 水溶液)投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 18 に示されている。

試験期間中死亡例は認められなかった。1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄全例及び雌 4 匹、200 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 匹に軽度な流涎が投与後数分間のみ認められ検体投与の影響と考えられた。機能観察総合評価(FOB)において、200 及び 1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄の立ち上がり回数が増加したが、他の FOB 観察項目あるいは自発運動量に変化が認められなかったため、検体投与の影響ではないと考えられた。血液学的検査において、雌の全投与群で RBC の減少、50 及び 1,000 mg/kg 体重/日投与群で Hb 及び Ht の減少、並びに 1,000 mg/kg 体重/日投与群で PLT の増加が見られたが、いずれも軽度な変化であり、用量相関性も認められないため検体投与の影響ではないと考えられた。また、200 及び 1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌における副腎絶対及び比重量の増加及び 200 mg/kg 体重/日投与群の雌における肝比重量の増加は、関連する病理組織学的変化が認められず、副腎においては用量相関性もないため検体投与の影響ではないと考えられた。

本試験において、200 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で甲状腺び慢性ろ胞上皮細

¹ 体重比重量のことを比重量という(以下同じ)。

胞肥大、1,000 mg/kg 体重/日投与群雌で肝比重量増加及び小葉中心性肝細胞肥大が認められたので、無毒性量は雄で 50 mg/kg 体重/日、雌で 200 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 26）

表 18 90 日間亜急性毒性試験(ラット、代謝物 C)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	・小葉中心性肝細胞肥大	・肝比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大
200 mg/kg 体重/日以上	・甲状腺び慢性ろ胞上皮細胞肥大	毒性所見なし
50 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

12. 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 5 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、6、12、30 及び 60/40/30 mg/kg 体重/日）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

最高用量群においては、当初は 60 mg/kg 体重/日の用量で投与を開始したが、著しい毒性変化がみられたため、49 日目から 40 mg/kg 体重/日に、さらに 245 日目から 30 mg/kg 体重/日に投与量を減じた。

各投与群で認められた毒性所見は表 19 に示されている。

血液学的検査において、60/40/30 及び 30 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で多くの検査時期に形態学的な低色素性赤血球の発生頻度が増加し、MCHC の減少も認められた。12 及び 6 mg/kg 体重/日投与群雌雄で認められた MCHC の減少は、減少の程度がわずかであり、用量相関性及び赤血球の形態学的な低色素性が伴っていなかったため、検体投与の影響とは考えられなかった。60/40/30 及び 30 mg/kg 体重/日投与群の雄で認められた Hb の減少は、一過性の変化であったが、低色素性赤血球の増加と関連する変化と考えられた。雌においては、Hb の減少は、用量相関性がなく検体投与の影響とは考えられなかった。

病理組織学的検査において、対照群を含めた雌雄の全投与群において、腎臓の尿細管上皮細胞色素沈着が認められた。本所見は、統計学的に有意な用量相関性が認められ、対照群には認められていない重度の沈着が認められた 30 mg/kg 体重/日以上投与群の雄については、検体投与の影響と考えられた。

本試験において、30 mg/kg 体重/日以上投与群の雄に MCHC 減少、低色素性赤血球増加、T.Bil 増加等、雌に嘔吐、運動失調、体重増加抑制、体重及び摂餌量減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 12 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 27）

表 19 1年間慢性毒性試験(イヌ)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
60/40/30 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> 嘔吐、運動失調、流涎、横臥位、一般状態の悪化 切迫と殺 (2 匹) 	<ul style="list-style-type: none"> 全身状態の悪化 切迫と殺 (3 匹)
30 mg/kg 体重/日 以上	<ul style="list-style-type: none"> MCHC 減少、低色素性赤血球増加、Hb 減少 T.Bil 増加 腎尿細管上皮褐色色素沈着 	<ul style="list-style-type: none"> 嘔吐、運動失調、流涎、横臥位 切迫と殺 (2 匹) 体重減少、体重増加抑制 摂餌量減少 MCHC 減少、低色素性赤血球増加 T.Bil 増加
12 mg/kg 体重/日 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)

SD ラット (一群雌雄各 80 匹: 3 カ月後中間と殺群雌雄各 10 匹、12 カ月後中間と殺群雌雄各 10 匹、最終と殺群雌雄各 60 匹) を用いた強制経口 (原体: 0、30、60、300 (雄) 及び 300/200 (雌) mg/kg 体重/日、溶媒: 0.5%CMC 水溶液) 投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

雌の 300 mg/kg 体重/日投与群では体重に著しい影響が認められたため、投与 3 週間後から投与量を雌のみ 200 mg/kg 体重/日に変更した。雄では対照群の生存率が低下したため、全群の生存動物を投与開始 23 カ月後でと殺した。

死亡率には検体投与に関連した影響は認められなかった。

各投与群で認められた毒性所見は表 20 に示されている。

血液学的及び血液生化学的検査では、雄の全投与群において Hb 及び RBC の減少、60 及び 300 mg/kg 体重/日投与群における Ht の減少が認められたが、いずれも限定した検査時期に認められており、その時の対照群の値が他の時期に比べ高かったことがひとつの要因と考えられた。また、用量相関性も認められなかったため、検体投与の影響とは考えられなかった。雌の 60 及び 300/200 mg/kg 体重/日投与群における Hb、Ht 及び RBC の減少、T.Bil の増加、及び 300/200 mg/kg 体重/日投与群における MCV の増加及び MCHC の減少は、検体投与の影響と考えられた。

腫瘍性病変については、その発生頻度に検体投与に関連した影響は認められなかった。

本試験において、60 mg/kg 体重/日以上投与群の雄に小葉中心性肝細胞肥大及び肝細胞好塩基性化、雌に Hb、Ht 及び RBC 減少等が認められたため、無毒性量は雌雄とも 30 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 28)

表 20 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
300 (雄)、 300/200 (雌) mg/kg 体重/日		<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ MCV 増加、MCHC 減少 ・ 小葉中心性肝細胞肥大
60 mg/kg 体重/日 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 肝細胞好塩基性化 	<ul style="list-style-type: none"> ・ Hb、Ht 及び RBC 減少 ・ T.Bil 増加
30 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 18 カ月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 65 匹) を用いた強制経口 (原体 : 0、100、250 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5%CMC 水溶液) 投与による 18 カ月間発がん性試験が実施された。

血液学的検査において、1,000 mg/kg 体重/日投与群雌において網状赤血球数の増加、MCV 及び MCH の減少が認められた。同群においては、RBC、Hb 及び Ht に変化は認められず、網状赤血球数、MCV 及び MCHC の変動も正常値の範囲内ではあったが、脾臓の色素沈着増加を伴っていたので、投与による影響と考えられた。

病理組織学的検査において、脾臓の褐色色素増加の発生例が 1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で増加した。この色素は Perl 染色の結果ヘモジデリンと類似の特性を示した。しかし、赤血球の破壊が増加した場合に想定される髄外造血の亢進は認められなかった。検体投与に関連して発生頻度が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、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄に脾臓褐色色素増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 250 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 29)

13. 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 25 匹) を用いた強制経口 (原体 : 0、12、30 及び 75 (50) mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5%CMC 水溶液) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

75 mg/kg 体重/日投与群の雌親動物に摂餌量減少、体重増加量抑制及び全身状態の悪化がみられ、児動物に対しても生存率の低下、体重増加抑制等の影響がみられたため、F₁ 児を離乳時に全例安楽致死させた。この時点で親動物への投与量を 0、12、20 及び 50 mg/kg 体重/日に変更し、1 回目と同じ方法を用いて、同じ親動物を同じ交配相手と再度、交配させて産児を得た。各世代と投与量との関係及び各世代の呼称は表 21 に示されている。

表 21 2 世代繁殖試験(ラット)における各世代と投与量との関係及び各世代の呼称

P 世代			F ₁ 世代	
親動物	F ₁ 産児	投与量 (mg/kg 体重/日)	F ₂ 産児	投与量 (mg/kg 体重/日)
P1 (1 回目交配)	F1A	0, 12, 30, 75	—	—
P2 (2 回目交配)	F1B	0, 12, 20, 50	F2	0, 12, 20, 50

親動物及び児動物における各投与群で認められた毒性所見は表 22 に示されている。

親動物に対する影響として、2 回目交配時、50 mg/kg 体重/日投与群の雌 (P2) に、育成期間中及び妊娠期間中に全身状態悪化が認められた。同群の体重は低値で推移したが、体重増加量に影響は認められなかった。この体重低値は、P1 親動物において誘発された体重増加抑制に起因するものであり、50 mg/kg 体重/日の検体投与によって誘発されたものではないと考えられた。

児動物に対する影響として、2 回目交配時、50 mg/kg 体重/日投与群の児動物の死産児数が増加し、そのため出生率が低下した。同群では、母動物の授乳が不十分だったことに起因する喰殺された児動物及び計画と殺前に死亡した児動物数が増加し、それにより同群の生存率は低下した。F1B 及び F2 児動物の性比、一般状態、体重変化、性成熟、剖検及び臓器重量に検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、親動物では P2 の雌親動物の 50 mg/kg 体重/日投与群において全身状態の悪化を示す個体が増加した。P 世代の児動物では、50 mg/kg 体重/日投与群 (F1B) において出生率及び生存率低下が認められた。これらの結果から親動物及び児動物の無毒性量は 20 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 30)

表 22 2 世代繁殖試験(ラット)で認められた所見

		投与群	親 : P1、児 : F1A		
1 回 目 交 配	親 動 物	75 mg/kg 体重/日	雄	雌	
			・受胎率低下	・全身状態の悪化 ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・受胎率低下 ・哺育 (授乳) 行動低下	
	児 動 物	75 mg/kg 体重/日	雌雄		
			・喰殺数増加 ・生存率減少	・死亡動物数増加 ・体重増加抑制	
		投与群	親 : P2、児 : F1B		親 : F1B、児 : F2
	親		雄	雌	雌雄

2 回 目 交 配	動物	50 mg/kg 体重/日	50 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	・全身状態悪化 ・哺育（授乳）行動低下	毒性所見なし
		20 mg/kg 体重/日 以下		毒性所見なし	
	児 動物	50 mg/kg 体重/日	雌雄		雌雄
			・死産児数増加 ・喰殺数増加 ・生存率減少	・出生率低下 ・死亡動物数増加	毒性所見なし
	20 mg/kg 体重/日 以下	毒性所見なし			

（2）発生毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6~19 日に強制経口（原体：0、15、40 及び 120 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 水溶液）投与して発生毒性試験が実施された。

120 mg/kg 体重/日投与群の母動物に体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。

妊娠子宮重量、黄体数、着床数、子宮内死亡率、胚・胎児死亡数、生存胎児数、胎児の性比及び胎児重量に検体投与の影響は認められなかった。

胎児において、奇形・変異が観察されたが、その発生頻度はいずれも対照群との間に有意差が認められず、また用量相関性も認められなかったため、自然発生性のものと考えられた。

本試験において、120 mg/kg 体重/日投与群において、母動物に体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められたが、胎児には検体投与の影響が認められなかったため、無毒性量は、母動物で 40 mg/kg 体重/日、胎児で 120 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 31）

（3）発生毒性試験（ウサギ）

Chbb:HM 系ウサギ（一群雌 25 匹）の妊娠 6~28 日に強制経口（原体：0、30、100 及び 300 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 水溶液）投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では 300 mg/kg 体重/日投与群において、4 匹に毒性徴候が認められた。このうち 2 匹が流産し切迫と殺した。2 匹は妊娠 23 及び 24 日に横臥位、歩行失調、全身状態の悪化及び無排便を示し、このうち 1 匹は瀕死状態であったため切迫と殺した。流産動物の 1 匹は、妊娠 26~28 日に横臥位、歩行失調を示し、28 日目に流産し、他の 1 匹は妊娠 22 日目に流産した。その他の親動物に関する検査項目（体重、摂餌量及び剖検所見）及び繁殖に関する検査項目（黄体数、着床数、早期吸収胚数、後期吸収胚数及び生存胎仔数）に検体投与の影響は認められなかった。

胎児において、300 mg/kg 体重/日投与群の平均胎児体重が有意差はないもの

の、対照群より約 7%減少した。これは、同群において発育不全の胎児の割合の増加を伴っており、検体投与の影響と考えられた。外表奇形が対照群、300 及び 100 mg/kg 体重/日投与群に各 1 例認められたが、群間に有意差は認められなかった。骨格及び内臓の奇形が各群に散見されたが、いずれも自然発生性の変化と考えられた。骨格変異として、胸骨分節の不完全骨化の発生率が、300 及び 100 mg/kg 体重/日投与群において増加したが、100 mg/kg 体重/日投与群については、1 腹平均胎児数の増加による平均胎児体重のわずかな減少に関連する変化であり、偶発的なものと考えられた。一方、300 mg/kg 体重/日投与群については平均胎児体重の減少、胎児の発育不全に関連する変化であると考えられた。生存胎児数、胎盤重量及び胎児の性比に検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、300 mg/kg 体重/日投与群の母動物では横臥位、歩行失調、全身状態の悪化、流産等の毒性徴候が認められ、胎児にも発育抑制等の胎児毒性が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。なお胎児毒性は、母動物の状態の悪化に伴う変化であり、検体投与の直接作用によるものではないと考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 32)

1 4. 遺伝毒性試験

メタフルミゾンの細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター由来 V79 細胞を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験及びラットの肝細胞を用いた不定期 DNA 合成 (UDS) 試験が実施された (表 23)。

その結果、染色体異常試験では代謝活性化系非存在下で陽性 (構造的異常誘発)であったが、代謝活性化系存在下で陰性、その他の試験ではすべて陰性であった (参照 33~36)。以上より、*in vitro* での染色体異常誘発性は代謝活性化系を加えることにより陰性となる点、同じ指標を *in vivo* で検討する小核試験において陰性であり、さらに UDS 試験においても陰性であった点を考え合わせると、メタフルミゾンは生体において問題となるような遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 33~36)

表 23 遺伝毒性試験結果概要(原体)

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA 株)	15~5,000 µg/plate (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター由来肺線維芽細胞 (V79)	3.125~50.0 µg/mL (-S9) 25.0~100.0 µg/mL (+S9)	陽性*

<i>in vivo</i>	小核試験	CrI:NMRI マウス (骨髓細胞) (一群雄 5 匹)	500、1,000、2,000 mg/kg 体重/日 (2 回腹腔内投与)	陰性
	UDS 試験	CrI:GlxBrIHan:WI 系ラット (肝細胞) (一群雄 3 匹)	1,000、2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

* : 代謝活性化系非存在下でのみ陽性 (構造異常誘発)

Z-異性体及び代謝物 C を用いた復帰突然変異試験、代謝物 C を用いた染色体異常試験及び小核試験が実施された (表 24)。

その結果、代謝物 C を用いた染色体異常試験では代謝活性化系非存在下で陰性であったが、代謝活性化系存在下で陽性 (構造的異常誘発) を示した。その他の試験ではすべて陰性であった。代謝物 C では、代謝活性化系の存在下で染色体異常誘発が認められたが、限界用量まで試験された小核試験において陰性であり、生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 37~40)

表 24 遺伝毒性試験結果概要(Z-異性体及び代謝物)

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
Z-異性体	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	4~5,000 µg/plate (+/-S9)	陰性
代謝物 C	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	20~5,000 µg/plate (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター由来肺線維芽細胞 (V79)	0.25~1.00 µg/mL (-S9) 1.00~12.5 µg/mL (+S9)	陽性*
	小核試験	CrI:NMRI マウス (骨髓細胞) (一群雄各 5 匹)	500、1,000、2,000 mg/kg 体重/日 (2 回経口投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

* : 代謝活性化系存在下でのみ陽性 (構造異常誘発)

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「メタフルミゾン」の食品健康影響評価を実施した。

ラットを用いた動物体内運命試験において、投与された [trf-¹⁴C]メタフルミゾンの消失が [ben-¹⁴C]メタフルミゾンに比べて遅く、トリフルオロメトキシフェニル環を有する代謝物が血球成分と吸着あるいは結合したことが推定された。吸収された放射能の主要排泄経路は糞中で、放射能の大部分が親化合物として排泄された。一方、吸収された放射能は肝臓、腎臓、脂肪等種々の臓器・組織に分布したが、投与終了後の減衰は概ね速やかであった。メタフルミゾンのラット体内における主要代謝経路は、①ヒドラジンカルボキサミド部分の加水分解及び②フェニル環の水酸化であり、これらに引き続いて種々の抱合化を受けることにより、体外に排泄されると考えられた。

キャベツ、トマト及びワタを用いた植物体内運命試験において、いずれの作物でも代謝パターンは類似していると考えられた。各作物中の主要成分は親化合物（*E*-異性体及び*Z*-異性体）であり、10%TRRを超過する代謝物としてDが検出された。植物体内における主要代謝経路は、異性化及びヒドラジンカルボキサミド部分の加水分解であると考えられた。

各種毒性試験結果から、メタフルミゾン投与による影響は、主に体重増加量、血液及び肝臓に認められた。

ラットを用いた2年間慢性毒性／発がん性併合試験の雄で肝細胞好塩基性化が認められた。この病変の発現要因は不明であるが、投与群において肝腫瘍などの増殖性変化を伴っていないことから、前がん病変とは関連しない変化と考えられた。また、ラットを用いた2世代繁殖毒性試験において、高用量群の児動物で死産児数増加及び出生率低下、また生存率低下が認められたが、これらは、同群の親動物の全身状態悪化及び授乳行動低下に関連した変化であると考えられた。

発がん性、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。*Z*-異性体及び代謝物Cについても、復帰突然変異試験、染色体異常試験及び小核試験が実施され、生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をメタフルミゾン（*E*-異性体及び*Z*-異性体）及び代謝物Dと設定した。

各試験における無毒性量及び最小毒性量は表25に示されている。

表 25 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考
ラット	90日間 亜急性毒性 試験	雄：60 雌：60	雄：300 雌：300/200	雄：小葉中心性肝細胞肥大等 雌：体重増加抑制、摂餌量減少等
	2年間 慢性毒性 /発がん性 併合試験	雄：30 雌：30	雄：60 雌：60	雄：小葉中心性肝細胞肥大、肝細胞好塩基性化 雌：Hb、Ht 及び RBC 減少等 (発がん性は認められない)
	2世代 繁殖試験	親動物 雌雄：20 児動物 雌雄：20	親動物 雌雄：50 児動物 雌雄：50	親動物：全身状態悪化、哺育(授乳)行動低下 児動物：死産児数増加、出生率低下、喰殺数増加、死亡動物数増加、生存率減少
	発生毒性 試験	母動物：40 胎児：120	母動物：120 胎児：—	母動物：体重増加抑制、摂餌量減少 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
マウス	18カ月間 発がん性 試験	雄：250 雌：250	雄：1,000 雌：1,000	雌雄：脾臓褐色色素増加等 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性 試験	母動物：100 胎児：100	母動物：300 胎児：300	母動物：全身状態の悪化、流産等 胎児：発育抑制等 (催奇形性は認められない)
イヌ	1年間 慢性毒性 試験	雄：12 雌：12	雄：30 雌：30	雄：MCHC 減少、低色素性赤血球増加、T.Bil 増加等 雌：嘔吐、運動失調、体重増加抑制、体重及び摂餌量減少等

—：最小毒性量は設定できなかった。

備考：最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験で得られた無毒性量の最小値がイヌを用いた1年間慢性毒性試験の12 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0.12 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

ADI
(ADI 設定根拠資料)
(動物種)

0.12 mg/kg 体重/日
慢性毒性試験
イヌ

(期間)	1年間
(投与方法)	カプセル経口
(無毒性量)	12 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

略称	化学名
C	4-[5-ヒドロキシ-3-オキソ-4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-6-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,4-トリアジン-5-イル]ベンゾニトリル
D	<i>p</i> -[<i>m</i> -(トリフルオロメチル)フェナシル]ベンゾニトリル
E	<i>p</i> -(トリフルオロメトキシ)アニリン
F	<i>p</i> -シアノ安息香酸
G	2'-[2-(4-シアノフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(α, α, α -トリフルオロ- <i>m</i> -トリル)エチリデン]-4-(トリフルオロメトキシ)カルバニロヒドラジド
H	<i>N</i> [4-(トリアフルオロメトキシ)フェニル]ヒドラジンカルボキサミド
I	4-[2-(β -D-グルコピランウロノシルオキシ)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]ベンゾニトリル
J	2 or 3-(β -D-グルコピランウロノシルオキシ)-4- {2-ヒドロキシ-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル} ベンゾニトリル
K	1- <i>O</i> [4-(2- {3-[ジフルオロ(チオ- γ -グルタミルアラニル)メチル]フェニル} -2-オキソエチル)ベンソイル]- β -D-グルコピランウロン酸
L	<i>N</i> (4-シアノベンソイル)グリシン
M	5 or 2-アミノ-2 or 5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ヒドロゲンスルファート
N	5 or 2-(ホルミルアミノ)-2 or 5-(トリフルオロメトキシ)フェニル ヒドロゲンスルファート
O	3-オキソ-3-{{4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ}プロピオン酸
P	オキソ{{4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ}酢酸
Q	2- <i>O</i> (2-{{(2-アミノ-2-カルボキシエチル)チオ}(ジフルオロ)メトキシ}-4-ヒドロキシ-5-[(ヒドロキシメチル)アミノ]フェニル)- β -D-グルコピランウロン酸
S	2- <i>O</i> (2-{{(2-アミノ-2-カルボキシエチル)チオ}(ジフルオロ)メトキシ}-5-[(ヒドロキシメチル)アミノ]フェニル)- β -D-グルコピランウロン酸
T	2- <i>O</i> {2-[(2-[4-アミノ-4-カルボキシブタノイル]アミノ}-3-[(カルボキシメチル)アミノ]-3-オキソプロピル)スルファニル](ジフルオロ)メトキシ}-5-[(ヒドロキシメチル)アミノ]フェニル}- β -D-グルコピランウロン酸
U	4-シアノベンズアルデヒド

<別紙 2：検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量
ALP	アルカリホスファターゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ)
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
FOB	機能観察総合検査
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
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
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

<参照>

- 1 農薬抄録メタフルミゾン（殺虫剤）（平成 19 年 10 月 25 日改訂）：日本農薬株式会社、2007 年、未公表
- 2 ラットにおける吸収、分布、代謝、排泄試験（GLP 対応）：BASF（米国）、2002 年、未公表
- 3 キャベツにおける代謝試験（GLP 対応）：BASF（独国）、2004 年、未公表
- 4 トマトにおける代謝試験（GLP 対応）：BASF（独国）、2002 年、未公表
- 5 ワタにおける代謝試験（GLP 対応）：BASF（米国）、2002 年、未公表
- 6 好氣的土壌代謝試験（GLP 対応）：BASF（米国）、2002 年、未公表
- 7 土壌吸着性試験（GLP 対応）：日本農薬株式会社、2004 年、未公表
- 8 加水分解試験/加水分解運命試験（GLP 対応）：BASF（米国）、2004 年、未公表
- 9 水中光分解試験/水中光分解運命試験（GLP 対応）：日本農薬株式会社、2004 年、未公表
- 10 土壌残留試験結果：日本農薬株式会社、2002 年、未公表
- 11 作物残留試験結果：日本農薬株式会社、2006 年、未公表
- 12 後作物残留試験結果：日本農薬株式会社、2005 年、未公表
- 13 生体機能への影響に関する試験（GLP 対応）：環境バイリス研究所、2002 年、未公表
- 14 ラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：BASF（米国）、2001 年、未公表
- 15 ラットにおける急性経皮毒性試験（GLP 対応）：BASF（米国）、2001 年、未公表
- 16 ラットにおける急性吸入毒性試験（GLP 対応）：BASF（独国）、2002 年、未公表
- 17 Z異性体のラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：BASF（独国）、2002 年、未公表
- 18 代謝物 M320123(C)のラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：BASF（独国）、2003 年、未公表
- 19 ウサギを用いた皮膚刺激性試験（GLP 対応）：BASF（米国）、2001 年、未公表
- 20 ウサギを用いた眼刺激性試験（GLP 対応）：BASF（米国）、2001 年、未公表
- 21 モルモットを用いた皮膚感作性試験（GLP 対応）：BASF（米国）、2002 年、未公表
- 22 イヌを用いたカプセル投与による 28 日間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences（米国）、2002 年、未公表
- 23 ラットを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences（米国）、2002 年、未公表
- 24 イヌを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：BASF（独国）、2004 年、未公表
- 25 Z異性体のラットを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：BASF（独国）、2004 年、未公表
- 26 代謝物 M320123(C) のラットを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：BASF（独国）、2004 年、未公表
- 27 イヌを用いたカプセル投与による 1 年間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：BASF（独国）、2004 年、未公表
- 28 ラットを用いた強制経口投与による 24 カ月反復経口投与毒性/発がん性併合試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences（米国）、2003 年、未公表
- 29 マウスを用いた強制経口による 18 ヶ月間発がん性試験（GLP 対応）：Huntingdon Life

- Sciences (米国)、2003 年、未公表
- 30 ラットを用いた繁殖毒性試験 (GLP 対応) : BASF (独国)、2004 年、未公表
 - 31 ラットにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : BASF (独国)、2004 年、未公表
 - 32 ウサギにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : BASF (独国)、2004 年、未公表
 - 33 細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : BioReliance (米国)、2001 年、未公表
 - 34 V79 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (GLP 対応) : BASF (独国)、2002 年、未公表
 - 35 マウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : BASF (独国)、2004 年、未公表
 - 36 ラット肝細胞を用いた *in vivo* 不定期 DNA 合成 (UDS) 試験、2003 年、未公表
 - 37 Z 異性体の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : BASF (独国)、2004 年、未公表
 - 38 代謝物 M320123 (C) の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : BASF (独国)、2003 年、未公表
 - 39 代謝物 M320123 (C) の V79 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (GLP 対応) : BASF (独国)、2004 年、未公表
 - 40 代謝物 M320123 (C) のマウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : BASF (独国)、2004 年、未公表
 - 41 食品健康影響評価について
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai133/dai133kai-siryou1-1.pdf>)
 - 42 第 133 回食品安全委員会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai133/index.html>)
 - 43 第 4 回食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第一部会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou1_dai4/index.html)
 - 44 メタフルミゾンの食品健康評価資料の追加提出 : 日本農薬株式会社、2007 年、未公表
 - 45 第 15 回食品安全委員会農薬専門調査会確認評価第一部会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakuninn_dai15/index.html)
 - 46 第 40 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai40/index.html)
 - 47 国民栄養の現状－平成 10 年国民栄養調査結果－ : 健康・栄養情報研究会編、2000 年
 - 48 国民栄養の現状－平成 11 年国民栄養調査結果－ : 健康・栄養情報研究会編、2001 年
 - 49 国民栄養の現状－平成 12 年国民栄養調査結果－ : 健康・栄養情報研究会編、2002 年