

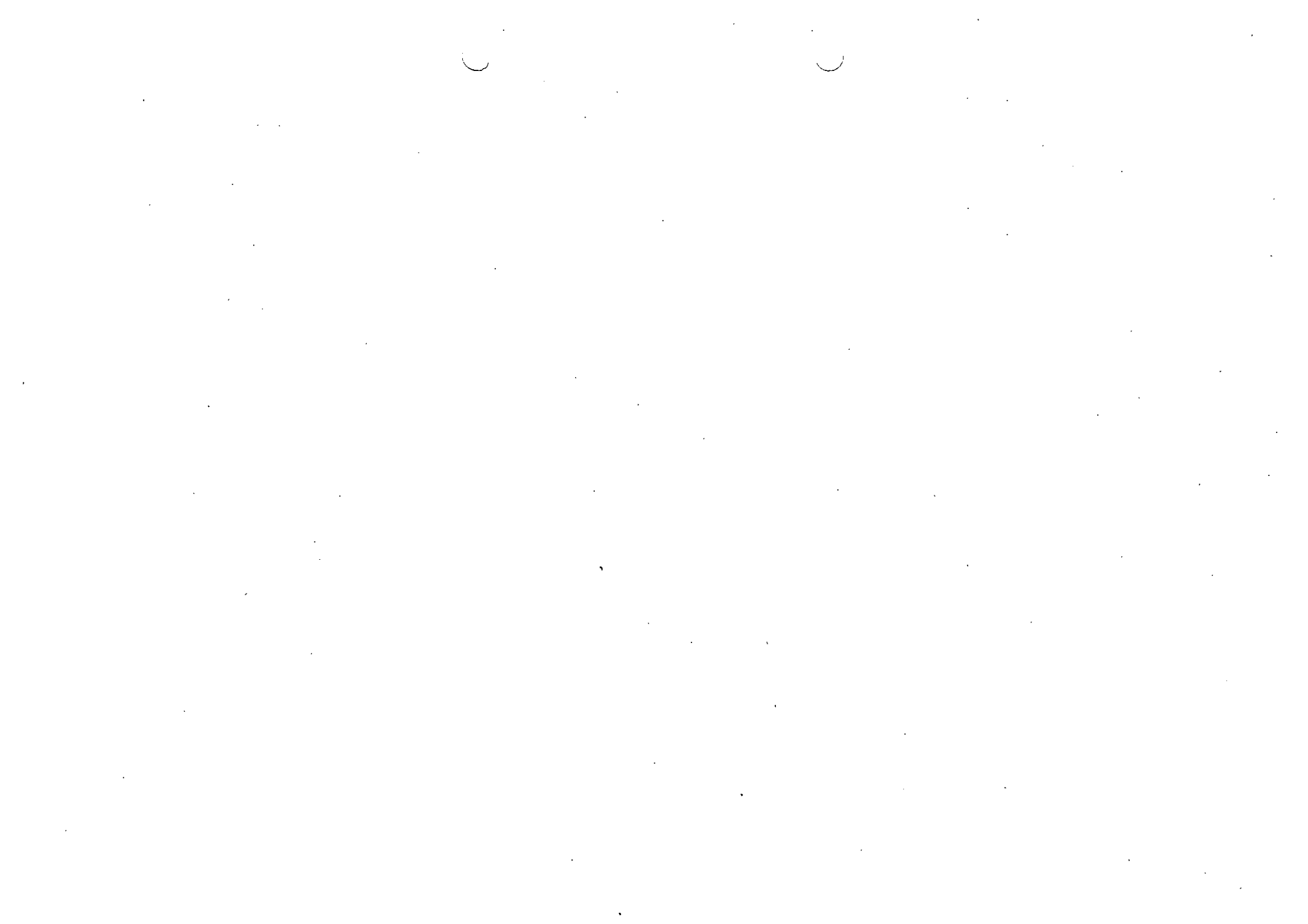
分科会 審議品目（農薬関係）

- ・ フルチアニル（新規）・・・・・・・・・・・・・・・・ 1
- ・ メタゾスルフロン（新規）・・・・・・・・・・・・ 54

各剤について

- ・ 諮問書（厚生労働大臣から薬事・食品審議会会長へ）
- ・ 評価書（食品安全委員会から厚生労働大臣へ）

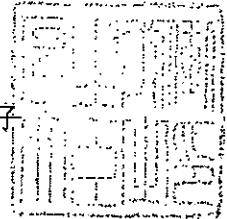
と2文書がございます。



厚生労働省発食安0308第3号
平成24年3月8日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 小宮山 洋子



諮問書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、
下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる農薬の食品中の残留基準設定について

フルチアニル

平成24年3月27日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成24年3月8日付け厚生労働省発食安0308第3号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくフルチアニルに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

フルチアニル

今般の残留基準の検討については、農薬取締法に基づく新規の農薬登録申請に伴う基準値設定依頼が農林水産省からなされたことに伴い、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：フルチアニル[Flutianil(ISO)]

(2) 用途：殺菌剤

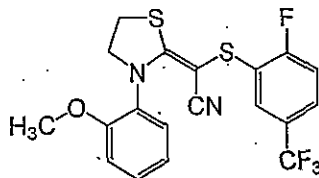
チアゾリジン環にシアノメチレン基を有する殺菌剤である。既存剤に対する耐性菌株又は低感受性菌株に対しても有効であり、また形態学的観察により菌の感染行動への影響は既存剤と異なることから、既存剤とは異なる新規の作用機序を有するものと考えられている。

(3) 化学名

(Z)-2-[2-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenylthio]-2-[3-(2-methoxyphenyl)-1,3-thiazolidin-2-ylidene]acetonitrile (IUPAC)

(2Z)-2-[[2-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl]thio]-2-[3-(2-methoxyphenyl)-2-thiazolidinylidene]acetonitrile (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式	$C_{19}H_{14}F_4N_2OS_2$
分子量	426.5
水溶解度	0.0079 mg/L (20°C)
分配係数	$\log_{10}Pow = 2.9$ (25°C)

(メーカー提供資料より)

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤の適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

国内での使用方法

5%フルチアニル乳剤

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	フルチアニルを含む農薬の総使用回数
きゅうり なす すいか メロン かぼちゃ いちご	うどんこ病	5000倍	100~300 L/10a	収穫前日 まで	2回以内	散布	2回以内

3. 作物残留試験結果

(1) 分析の概要

① 分析対象化合物 フルチアニル

② 分析法の概要

試料から塩酸含有メタノール・水混液で抽出し、オクタデシルシリル化シリカゲル(C18)カラムを用いて精製した後、液体クロマトグラフ・質量分析計(LC-MS)で定量する。

または、試料からアセトニトリルで抽出し、多孔性ケイソウ土カラムを用いて精製した後、ガスクロマトグラフ(FTD)で定量する。

定量限界：0.005~0.01 ppm

(2) 作物残留試験結果

国内で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙1を参照。

4. ADIの評価

食品安全基本法(平成15年法律第48号)第24条第1項第1号の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたフルチアニルに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量：249 mg/kg 体重/day (発がん性は認められなかった。)

(動物種) ラット

(投与方法) 混餌投与

(試験の種類)

慢性毒性/発がん性併合試験

(期間)

2年間

安全係数：100

ADI : 2.4 mg/kg 体重/day

5. 諸外国における状況

JMPRにおける毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、欧州連合（EU）、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、いずれの国及び地域においても基準値が設定されていない。

6. 基準値案

(1) 残留の規制対象

フルチアニルとする。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においても、農産物中の暴露評価対象物質としてフルチアニル（親化合物のみ）を設定している。

(2) 基準値案

別紙2のとおりである。

(3) 暴露評価

各食品について基準値案の上限までフルチアニルが残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1日当たり摂取する農薬の量（理論最大1日摂取量（TMDI））のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙3参照。

なお、本暴露評価は、各食品分類において、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

	TMDI/ADI (%) ^{注)}
国民平均	0.0
幼小児(1~6歳)	0.0
妊婦	0.0
高齢者(65歳以上)	0.0

注) TMDI 試算は、基準値案×各食品の平均摂取量の総和として計算している。

フルチアニルの作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm) 注)
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
なす (果実)	2	5%乳剤	5000倍散布 300L/10a	2回	1, 7, 14日	圃場A : 0.05 圃場B : 0.03
きゅうり (果実)	2	5%乳剤	5000倍散布 300L/10a	2回	1, 7, 14日	圃場A : 0.041 圃場B : 0.017
かぼちゃ (果実)	2	5%乳剤	5000倍散布 300L/10a	2回	1, 7, 14日	圃場A : 0.01 圃場B : <0.01
すいか (果肉)	2	5%乳剤	5000倍散布 300L/10a	2回	1, 7, 14日	圃場A : <0.01 圃場B : <0.01
メロン (果肉)	2	5%乳剤	5000倍散布 300L/10a	2回	1, 7, 14日	圃場A : <0.01 圃場B : <0.01
いちご (果実)	2	5%乳剤	5000倍散布 200L/10a	2回	1, 7, 21日	圃場A : 0.113 圃場B : 0.138

注) 最大残留量：当該農薬の申請の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験（いわゆる最大使用条件下の作物残留試験）を複数の圃場で実施し、それぞれの試験から得られた残留量。（参考：平成10年8月7日付「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に係る意見具申」）

表中、最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付しているが、経時的に測定されたデータがある場合において、収穫までの期間が最短の場合にのみ最大残留量が得られるとは限らないため、最大使用条件以外で最大残留量が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について（ ）内に記載した。

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
なす	0.2		申			0.05, 0.03
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.2		申			0.041, 0.017
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	0.05		申			0.01, <0.01
すいか	0.05		申			<0.01, <0.01
メロン類果実	0.05		申			<0.01, <0.01
いちご	0.5		申			0.138, 0.113

「登録有無」の欄に「申」の記載があるものは、農薬の登録申請等の基準値設定依頼がなされたものであることを示している。

(別紙3)

フルチアニル推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
なす	0.2	0.8	0.2	0.7	1.1
きゅうり (ガーキンを含む。)	0.2	3.3	1.6	2.0	3.3
かぼちゃ (スカッシュを含む。)	0.05	0.5	0.3	0.3	0.6
すいか	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
メロン類果実	0.05	0.0	0.0	0.01	0.0
いちご	0.5	0.2	0.2	0.1	0.1
計		4.7	2.3	3.1	5.1
ADI比 (%)		0.0	0.0	0.0	0.0

TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

(参考)

これまでの経緯

- 平成22年 7月12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値設定依頼(新規:きゅうり、なす等)
- 平成22年 8月11日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
- 平成24年 1月26日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
- 平成24年 3月 8日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
- 平成24年 3月19日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

- 石井 里枝 埼玉県衛生研究所水・食品担当専門研究員
- 大野 泰雄 国立医薬品食品衛生研究所長
- 尾崎 博 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授
- 斉藤 貢一 星薬科大学薬品分析化学教室准教授
- 佐藤 清 財団法人残留農薬研究所理事・化学部長
- 高橋 美幸 農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員
- 永山 敏廣 東京都健康安全研究センター食品化学部長
- 廣野 育生 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
- 松田 りえ子 国立医薬品食品衛生研究所食品部長
- 宮井 俊一 社団法人日本植物防疫協会技術顧問
- 山内 明子 日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長
- 由田 克士 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
- 吉成 浩一 東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野准教授
- 鰐淵 英機 大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授

(○: 部会長)

答申(案)

フルチアニル

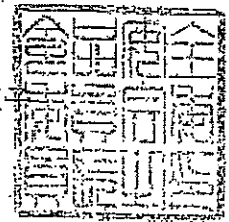
食品名	残留基準値
	ppm
なす	0.2
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.2
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	0.05
すいか	0.05
メロン類果実	0.05
いちご	0.5



府 食 第 79 号
平成 24 年 1 月 26 日

厚生労働大臣
小宮山 洋子 殿

食品安全委員会
委員長 小泉 直子



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 22 年 8 月 11 日付け厚生労働省発食安 0811 第 11 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたフルチアニルに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添 1 のとおりです。

また、本件に関して行った国民からの意見・情報の募集において、貴省に関連する意見・情報が別添 2 のとおり寄せられましたので、お伝えします。

記

フルチアニルの一日摂取許容量を 2.4 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

フルチアニル

2012年1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) 吸収.....	8
(2) 分布.....	9
(3) 代謝.....	11
(4) 排泄.....	12
2. 植物体内運命試験.....	14
(1) ぶどう.....	14
(2) りんご.....	15
(3) きゅうり.....	17
(4) レタス.....	18
3. 土壌中運命試験.....	19
(1) 好氣的土壌中運命試験.....	19
(2) 土壌表面光分解試験.....	20
(3) 土壌吸脱着試験.....	20
4. 水中運命試験.....	20
(1) 加水分解試験.....	20
(2) 水中光分解試験.....	20
5. 土壌残留試験.....	21
6. 作物残留試験.....	21
7. 一般薬理試験.....	22

8. 急性毒性試験.....	22
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	23
10. 亜急性毒性試験.....	23
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット).....	23
(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス).....	24
(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ).....	24
(4) 28日間亜急性経皮毒性試験(ラット).....	24
(5) 代謝物Uの28日間亜急性毒性試験(ラット).....	25
11. 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).....	25
(3) 18か月間発がん性試験(マウス).....	26
12. 生殖発生毒性試験.....	26
(1) 2世代繁殖試験(ラット).....	26
(2) 発生毒性試験(ラット).....	28
(3) 発生毒性試験(ウサギ).....	28
13. 遺伝毒性試験.....	29
Ⅲ. 食品健康影響評価.....	31
・別紙1: 代謝物/分解物略称.....	34
・別紙2: 検査値等略称.....	36
・別紙3: 作物残留試験成績.....	37
・別紙4: 推定摂取量.....	38
・参照.....	39

<審議の経緯>

- 2010年 7月 14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設定依頼（新規：きゅうり、なす等）
- 2010年 8月 11日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安 0811 第 11 号）
- 2010年 8月 12日 関係書類の接受（参照 1～43）
- 2010年 8月 19日 第 344 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2011年 4月 12日 第 6 回農薬専門調査会評価第四部会
- 2011年 10月 21日 第 77 回農薬専門調査会幹事会
- 2011年 10月 27日 第 405 回食品安全委員会（報告）
- 2011年 10月 27日 から 11月 25 日まで 国民からの御意見・情報の募集
- 2012年 1月 13日 第 79 回農薬専門調査会幹事会
- 2012年 1月 23日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2012年 1月 26日 第 416 回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

<食品安全委員会委員名簿>

(2011年 1月 6日まで)

小泉直子（委員長）
見上 彪（委員長代理*）
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

(2011年 1月 7日から)

小泉直子（委員長）
熊谷 進（委員長代理*）
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

*：2009年 7月 9日から

*：2011年 1月 13日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2010年 4月 1日から)

納屋聖人（座長）
林 真（座長代理）
相磯成敏
赤池昭紀
浅野 哲**
石井康雄
泉 啓介
上路雅子

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

平塚 明
福井義浩
藤本成明
細川正清
堀本政夫
本間正充
増村健一**
松本清司

臼井健二
太田敏博
小澤正吾
川合是彰
川口博明
桑形麻樹子***
小林裕子
三枝順三

永田 清
長野嘉介*1
西川秋佳
布柴達男
根岸友恵
根本信雄
八田稔久

柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦
吉田 緑
若栗 忍

*: 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

*** : 2011年6月23日から

¹ 第6回農薬専門調査会評価第四部会に参考人として出席

要 約

チアゾリジン環にシアノメチレン基を有する殺菌剤である「フルチアニル」(CAS No. 958647-10-4) について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命 (ラット)、植物体内運命 (ぶどう、りんご、きゅうり及びレタス)、作物残留、亜急性毒性 (ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性 (イヌ)、慢性毒性/発がん性併合 (ラット)、発がん性 (マウス)、2 世代繁殖 (ラット)、発生毒性 (ラット及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、フルチアニル投与による影響は、主に肝臓 (重量増加、肝細胞肥大) に認められた。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。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値はラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験及び 2 世代繁殖試験の 2,000 ppm (検体摂取量はそれぞれ 122 mg/kg 体重/日及び 142 mg/kg 体重/日) であり、2 世代繁殖試験で認められた毒性所見は 90 日間亜急性毒性試験で認められたものと同様であった。一方、より長期の 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量は 6,000 ppm (249 mg/kg 体重/日) であった。この無毒性量の差は用量設定の違いによるものであると考えられることに加え、2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の方が 90 日間亜急性毒性試験等より長期の試験であることを考慮し、ラットにおける無毒性量は 249 mg/kg 体重/日とするのが妥当であると考えられ、これを根拠として、安全係数 100 で除した 2.4 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

殺菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：フルチアニル

英名：flutianil

3. 化学名

IUPAC

和名：(2*ℳ*)-2-[2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニルチオ]-2-[3-(2-メトキシフェニル)-1,3-チアゾリジン-2-イリデン]アセトニトリル

英名：(2*ℳ*)-2-[2-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenylthio]-2-[3-(2-methoxyphenyl)-1,3-thiazolidin-2-ylidene]acetonitrile

CAS (No.958647-10-4)

和名：(2*ℳ*)-2-[[2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]チオ]-2-[3-(2-メトキシフェニル)-2-チアゾリジニリデン]アセトニトリル

英名：(2*ℳ*)-2-[[2-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl]thio]-2-[3-(2-methoxyphenyl)-2-thiazolidinylidene]acetonitrile

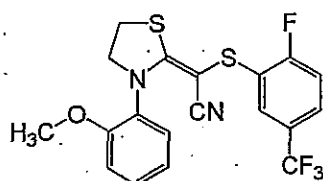
4. 分子式

$C_{19}H_{14}F_4N_2OS_2$

5. 分子量

426.5

6. 構造式



7. 開発の経緯

フルチアニルは、1999年に大塚化学株式会社により発見されたチアゾリジン環にシアノメチレン基を有する殺菌剤である。既存剤に対する耐性菌株又は低感受性菌株に対しても有効であり、また形態学的観察により菌の感染行動への影響は既存剤と

は異なることから、既存剤とは異なる新規の作用機構を有すると考えられている。
今回、農薬取締法に基づく新規登録申請（きゅうり、なす等）に伴う基準値設定の
要請がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験[II. 1~4]は、フルチアニルのトリフルオロメチルフェニル基の炭素を均一に ^{14}C で標識したもの（以下「[tri- ^{14}C]フルチアニル」という。）又はメトキシフェニル基の炭素を均一に ^{14}C で標識したもの（以下「[met- ^{14}C]フルチアニル」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フルチアニルに換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) 吸収

① 血中濃度推移

Wistar ラット（一群雌雄各 4 匹）に、[tri- ^{14}C]フルチアニル又は[met- ^{14}C]フルチアニルを 10 mg/kg 体重（以下 [1.] において「低用量」という。）又は 1,000 mg/kg 体重（以下 [1.] において「高用量」という。）で単回経口投与して、血中濃度推移について検討された。

薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

血漿中及び全血中放射能濃度に差が生じ、フルチアニル又はその代謝物は血液中の細胞画分と親和性を有することが示唆された。（参照 2）

表 1 薬物動態学的パラメータ

投与量 (mg/kg 体重)		10				1,000			
標識体		[tri- ^{14}C]フルチアニル		[met- ^{14}C]フルチアニル		[tri- ^{14}C]フルチアニル		[met- ^{14}C]フルチアニル	
性別		雄	雌	雄	雌	雄 ¹⁾	雌 ²⁾	雄 ³⁾	雌 ⁴⁾
血漿	T _{max} (hr)	12.5	6.8	3.0	1.8	/	/	/	/
	C _{max} (ng/g)	171	205	300	349				
	T _{1/2} (hr)	22.3	16.0	11.2	26.1				
	AUC _t (hr·ng/g)	4,980	5,200	3,620	6,190				
	AUC (hr·ng/g)	6,900	6,020	4,190	7,520				
全血	T _{max} (hr)	6.5	8.0	3.8	5.0	3.5	3.3	/	5.3
	C _{max} (ng/g)	463	705	278	431	3,120	3,900		2,370
	T _{1/2} (hr)	68.6	67.9	35.0	34.1	13.9	39.7		15.4
	AUC _t (hr·ng/g)	14,300	15,100	8,280	14,800	29,900	143,000		19,700
	AUC (hr·ng/g)	19,600	18,400	9,850	17,400	59,500	296,000		58,200

1)：血漿中濃度は、すべての採取時点で定量限界未満。

2)：血漿中濃度は、1例（投与1時間後に 3,431 ng/g）を除きすべて定量限界未満。

3)：血漿中濃度は、2例では全採血時点で定量限界未満、投与3時間後ですべて定量限界未満。全血中濃度の著しい変動のため、薬物動態学的パラメータは求められなかった。

4)：血漿中濃度は、1例では全採血時点で定量限界未満、投与6時間後ですべて定量限界未満。

② 吸収率

尿及び糞中排泄試験 [1. (4) ①] 並びに胆汁中排泄試験 [1. (4) ②] の結果から算出された吸収率は、低用量群で最大 20%、高用量群で最大 2% と推定された。(参照 2)

(2) 分布

Wistar ラット (一群雌雄各 9 匹) に [tri-¹⁴C]フルチアニル又は [met-¹⁴C]フルチアニルを、低用量又は高用量で単回経口投与して体内分布試験が実施された。また、単回投与又は反復投与による尿及び糞中排泄試験 [1. (4) ①] に用いたラットより投与 120 時間後に臓器及び組織を採取して臓器及び組織中放射能が測定された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 2 及び 3 に示されている。

単回投与群では、放射能は臓器及び組織中で広範に分布し、低用量群では投与 8 時間後にすべての組織で定量可能な量の放射能が検出されたが、時間の経過とともに放射能は速やかに減衰した。高用量群においても投与 48 時間後には多くの組織で定量限界未満となり、蓄積性は認められなかった。

反復投与群の最終投与 120 時間後では、消化管を除き、肝臓、腎臓、肺及び甲状腺で全血中濃度より高値がみられたが、多くの組織で定量限界未満であり、顕著な量の放射能を含む組織はなく、蓄積性は認められなかった。(参照 2~4)

表 2 [tri-¹⁴C]フルチアニル投与群の主要臓器及び組織の残留放射能濃度 (µg/g)

投与量 (mg/kg 体重)	性別	T _{max} 付近 ¹⁾	投与 120 時間後
10	雄	大腸及び内容物(63.3)、小腸及び内容物(3.79)、カーカス ² (3.42)、脂肪(2.43)、肝臓(1.65)、副腎(1.53)、下垂体(1.46)、膵臓(0.952)、腎臓(0.901)、血液(0.885)、甲状腺(0.850)、肺(0.509)、皮膚(0.427)、脾臓(0.383)、心臓(0.383)、脳(0.308)、筋肉(0.290)、胸腺(0.287)、精巢(0.265)、血漿(0.217)	胃(0.562)、肝臓(0.111)、大腸(0.073)、全血(0.046)

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)。

	雌	大腸及び内容物(41.9)、胃及び内容物(11.7)、小腸及び内容物(3.52)、脂肪(3.32)、子宮(1.62)、卵巣(1.61)、肝臓(1.37)、副腎(1.34)、甲状腺(1.25)、カーカス(1.30)、血液(1.05)、下垂体(0.900)、腎臓(0.792)、脾臓(0.791)、皮膚(0.616)、肺(0.517)、脾臓(0.481)、心臓(0.437)、脳(0.356)、筋肉(0.324)、胸腺(0.272)、血漿(0.223)	胃(2.27)、大腸(0.081)、肝臓(0.064)、副腎(0.062)、全血(0.060)
1,000	雄	大腸及び内容物(15,100)、カーカス(186)、小腸及び内容物(20.2)、脂肪(13.2)、下垂体(12.1)、肝臓(8.60)、副腎(8.16)、眼(7.19)、胃及び内容物(6.21)、脾臓(5.23)、甲状腺(5.15)、腎臓(4.94)、皮膚(4.28)、血液(4.21)、心臓(3.16)、脾臓(3.09)、肺(2.96)、胸腺(2.69)、脳(1.64)、筋肉(1.51)、精巣(1.36)、血漿(1.09)、	胃(228)、肝臓(13.0)、大腸(5.64)、全血(定量限界未満)
	雌	大腸及び内容物(20,900)、小腸及び内容物(970)、胃及び内容物(913)、カーカス(36.5)、脂肪(17.9)、脾臓(13.6)、肝臓(12.0)、卵巣(11.0)、副腎(9.84)、下垂体(9.58)、子宮(7.92)、血液(6.32)、皮膚(5.99)、腎臓(4.99)、脾臓(4.84)、心臓(4.39)、肺(4.25)、甲状腺(3.63)、胸腺(3.05)、脳(2.36)、筋肉(1.97)、血漿(1.69)、	胃(92.4)、大腸(12.5)、肝臓(10.7)、小腸(3.32)、全血(0.777)

①: 10 mg/kg 体重投与群では投与 8 時間後、1,000 mg/kg 体重投与群では投与 2 時間後

表 3 [met-¹⁴C] フルチアニル投与群の主要臓器及び組織の残留放射能濃度 (µg/g)

投与量 (mg/kg 体重)	性別	投与 2 時間後	投与 120 時間後
10	雄	胃及び内容物(125)、小腸及び内容物(105)、大腸及び内容物(31.5)、肝臓(1.80)、脂肪(1.56)、腎臓(0.963)、筋肉(0.667)、脾臓(0.403)、甲状腺(0.392)、血漿(0.371)	胃(2.08)、肝臓(0.538)、肺(0.250)、腎臓(0.126)、大腸(0.094)、全血(0.068)
	雌	胃及び内容物(225)、小腸及び内容物(144)、肝臓(2.05)、大腸及び内容物(1.58)、腎臓(1.34)、脾臓(0.590)、副腎(0.456)、肺(0.448)、脂肪(0.436)、子宮(0.434)、血漿(0.400)	大腸(0.774)、胃(0.645)、肝臓(0.420)、肺(0.368)、腎臓(0.178)、甲状腺(0.168)、全血(0.116)

1,000	雄	小腸及び内容物(15,200)、胃及び内容物(4,890)、肝臓(14.6)、腎臓(12.8)、大腸及び内容物(12.3)、下垂体(5.83)、膵臓(3.66)、副腎(3.19)、血漿(3.07)	胃(62.6)、大腸(3.97)、腎臓(3.70)、肺(1.24)、全血(定量限界未満)
	雌	小腸及び内容物(11,000)、大腸及び内容物(3,470)、胃及び内容物(2,390)、肝臓(15.1)、腎臓(8.72)、副腎(6.06)、肺(5.89)、下垂体(4.93)、甲状腺(4.67)、卵巣(4.27)、子宮(3.72)、膵臓(3.41)、血漿(3.31)	胃(24.6)、大腸(17.4)、腎臓(4.71)、小腸(3.59)、肝臓(1.51)、肺(1.38)、全血(0.475)

(3) 代謝

尿及び糞中排泄試験並びに胆汁中排泄試験 [1. (4) ①及び②] において得られた尿、糞及び胆汁、体内分布試験 [1. (2)] で得られた血漿、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。

単回経口投与群における尿及び糞中代謝物は表 4 に示されている。

糞中の主要成分は親化合物であった。代謝物として糞中では微量の G 及び F が推定又は同定され、尿中ではトリフルオロメチルフェニル基部分のグルタチオン抱合体や硫酸抱合体由来 N、O、P、Q、R 及び S の 6 代謝物が同定又は推定された。5%TAR を超える代謝物は S のみであった。単回投与及び反復投与間で代謝物のプロファイルに顕著な差はみられなかった。

胆汁では HPLC 分析により 19 以上のピーク (最大のピークで 2.5%TAR) が確認された。血漿、肝臓及び腎臓からの抽出効率が悪かったことから、多くが生体構成成分と結合したと考えられた。血漿では HPLC による分析はできなかったが、肝臓及び腎臓では R 及び S の存在が確認された。

代謝経路として、フルチアニルのトリフルオロメチルフェニル基部分とメトキシフェニル基部分の間の構造が開裂する経路が推定された。さらに、トリフルオロメチルフェニル基部分へのグルタチオン抱合体及び硫酸抱合体の生成反応が起こっていることが示唆された。(参照 2~4)。

表4 単回経口投与群における尿及び糞中代謝物 (%TAR)

標識体	投与量 (mg/kg体重)	試料	性別	フルチ アニル	代謝物
[tri- ¹⁴ C] フルチ アニル	10	尿	雄	-	S(2.6)、O,P,Q(0.3)、R(0.1)、N(0.08)
			雌	-	S(5.5)、R(0.1)、O,P,Q(0.08)、N(0.08)
		糞	雄	76.5	F(2.7)、G(1.4)
			雌	70.2	F(3.0)、G(1.0)
	1,000	尿	雄	-	S(0.5)、R(0.1)、O,P,Q(0.03)、N(0.02)
			雌	-	S(0.6)、O,P,Q(0.07)、R(0.06)
		糞	雄	80.3	F(3.8)
			雌	83.1	F(3.8)
[met- ¹⁴ C] フルチ アニル	10	糞	雄	55.9	F(1.8)、G(1.4)
			雌	53.7	F(2.5)、G(1.3)
	1,000	糞	雄	86.5	F(2.2)
			雌	88.9	F(2.8)

---: 検出されず

(4) 排泄

① 尿及び糞中排泄

Wistar ラット (一群雌雄各 5 匹) に [tri-¹⁴C]フルチアニル若しくは [met-¹⁴C]フルチアニルを低用量若しくは高用量で単回経口投与し、又は Wistar ラット (一群雌雄各 4 匹) に非標識のフルチアニルを低用量で 14 日間反復経口投与した後、[tri-¹⁴C]フルチアニル又は [met-¹⁴C]フルチアニルを低用量で単回経口投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

単回経口投与後 120 時間の尿及び糞排泄率は表 5 に、反復経口投与後 120 時間の尿及び糞排泄率は表 6 に示されている。

主要排泄経路は糞中であつた。放射能の排泄は速く、投与量の大部分が投与後 24 時間で排泄された。カーカスと組織を合わせた放射能回収率は 2%TAR 未満であり、投与後 120 時間で排泄はほぼ完了していた。また、予備試験において呼気中への有意な排泄は認められなかった。(参照 2、4)

表 5 単回経口投与後 120 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

標識体 投与量 (mg/kg 体重)	[tri- ¹⁴ C]フルチアニル				[met- ¹⁴ C]フルチアニル			
	10		1,000		10		1,000	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	4.2	8.0	0.9	1.0	16.2	19.2	1.0	0.8
糞	86.3	81.2	90.2	91.1	74.1	70.9	91.1	94.4
ケージ洗浄液	3.4	1.8	0.4	0.8	3.4	3.3	1.0	0.3
ケージ残渣	a	0.1	a	a	0.2	0.02	a	0.01
カーカス	0.1	a	a	a	a	0.1	a	a
組織	0.3	1.5	1.1	0.5	1.3	0.7	0.4	0.1

a : 定量限界未満

表 6 反復経口投与後 120 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

標識体 投与量 (mg/kg 体重)	[tri- ¹⁴ C]フルチアニル		[met- ¹⁴ C]フルチアニル	
	10		10	
性別	雄	雌	雄	雌
尿	7.4	10.5	7.4	10.5
糞	90.3	85.9	90.1	89.0
ケージ洗浄液	0.7	1.6	0.5	0.7
ケージ残渣	a	0.1	a	0.01
カーカス	0.2	0.2	0.03	0.1
組織	0.1	0.1	0.1	0.1

a : 定量限界未満

② 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Wistar ラット (一群雌雄 6 匹) に、[tri-¹⁴C]フルチアニル又は[met-¹⁴C]フルチアニルを低用量で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 7 に示されている。

胆汁中への排泄は 6.5~10.8%TAR であり、主要排泄経路は糞中であつた。(参照 2)

表7 投与後48時間の胆汁、尿及び糞中排泄率(%TAR)

標識体	[tri- ¹⁴ C]フルチアニル		[met- ¹⁴ C]フルチアニル	
	雄	雌	雄	雌
胆汁	10.8	7.8	6.5	7.9
尿	4.1	2.8	4.8	6.8
糞	74.7	82.8	86.6	79.4
ケージ洗浄液	0.8	1.9	1.1	2.6
ケージ残渣	0.1	0.4	0.03	0.1
カーカス	2.5	0.6	0.3	0.8

2. 植物体内運命試験

(1) ぶどう

ぶどう(品種: Thompson-seedless)に[met-¹⁴C]フルチアニル又は[tri-¹⁴C]フルチアニルを40 g ai/haの用量で4回茎葉散布し、最終処理1日後(未熟期)、21日後(成熟早期)及び45日後(成熟後期)に、果実及び葉を採取して、植物体内運命試験が実施された。

[met-¹⁴C]フルチアニル処理区のぶどう各試料における放射能分布及び代謝物は表8に、[tri-¹⁴C]フルチアニル処理区のぶどう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。

いずれの試料においても、残留放射能の大部分が試験期間を通して表面洗浄液に回収され、洗浄後の果実及び葉からの抽出放射能はそれぞれ5.1~11.3及び5.9~14.0%TRRであった。

果実及び葉における残留放射能の主要成分は親化合物であった。検出された親化合物のほとんどが表面洗浄液中に存在し、果実及び葉の抽出液中から代謝物としてC及びHが微量検出された。そのほかに[tri-¹⁴C]フルチアニル処理区の葉ではLも検出されたが、5%TRRを超える代謝物は認められなかった。(参照5)

表8 [met-¹⁴C]フルチアニル処理区のぶどう各試料における放射能分布及び代謝物

試料	試料採取時期		総残留放射能	表面洗浄液	表面洗浄液+溶媒抽出液				抽出残渣
					フルチアニル	C	H	未同定合計	
果実	最終処理 1日後	%TRR	100	93.1	94.7	0.1	0.2	3.6	1.4
		mg/kg	0.302	0.281	0.286	<0.001	0.001	0.011	0.004
	最終処理 21日後	%TRR	100	94.4	96.2	0.1	0.1	3.3	0.3
		mg/kg	0.149	0.141	0.144	-	-	0.005	<0.001
	最終処理 45日後	%TRR	100	87.4	89.0	0.2	0.2	8.0	2.6
		mg/kg	0.170	0.148	0.151	<0.001	0.001	0.014	0.004
葉	最終処理 1日後	%TRR	100	91.8	93.6	0.2	0.2	3.8	2.2
		mg/kg	3.97	3.65	3.72	0.007	0.008	0.153	0.087
	最終処理 21日後	%TRR	100	83.1	89.2	0.3	0.3	7.6	2.6
		mg/kg	5.19	4.31	4.63	0.018	0.015	0.391	0.133
	最終処理 45日後	%TRR	100	85.1	88.8	0.4		6.6	4.2
		mg/kg	5.34	4.54	4.74	-		0.375	0.223

-: 検出されず

表9 [tri-¹⁴C]フルチアニル処理区のぶどう各試料における放射能分布及び代謝物

試料	試料採取時期		総残留放射能	表面洗浄液	表面洗浄液+溶媒抽出液				抽出残渣	
					フルチアニル	C	H	L		未同定合計
果実	最終処理 1日後	%TRR	100	94.0	95.1	0.1	0.2	-	3.6	1.0
		mg/kg	0.355	0.334	0.338	<0.001	0.001	-	0.013	0.003
	最終処理 21日後	%TRR	100	92.0	94.5	0.2	0.3	-	4.7	0.3
		mg/kg	0.222	0.204	0.210	<0.001	0.001	-	0.010	0.001
	最終処理 45日後	%TRR	100	86.8	90.5	0.2	0.2	-	7.2	1.9
		mg/kg	0.228	0.198	0.206	<0.001	0.001	-	0.017	0.004
葉	最終処理 1日後	%TRR	100	92.1	93.0	<0.1	0.3	2.7	2.7	1.3
		mg/kg	2.69	2.48	2.51	0.003	0.005	0.074	0.071	0.035
	最終処理 21日後	%TRR	100	85.5	90.8	0.2	0.1	3.5	4.1	1.3
		mg/kg	5.41	4.62	4.91	0.009	0.007	0.190	0.221	0.072
	最終処理 45日後	%TRR	100	88.2	88.5	-	-	3.3	6.3	1.9
		mg/kg	3.87	3.42	3.43	-	-	0.129	0.245	0.072

-: 検出されず

(2) りんご

りんご (品種: Granny Smith) に[met-¹⁴C]フルチアニル又は[tri-¹⁴C]フルチアニルを 75 g ai/ha の用量で、12 日間隔で 3 回茎葉散布し、最終処理 1、14、21 及び 35 日後の果実並びに最終処理 14、30 及び 35 日後の葉を採取して、植

物体内運命試験が実施された。

[met-¹⁴C]フルチアニル処理区のりんご各試料における放射能分布及び代謝物は表 10 に、[tri-¹⁴C]フルチアニル処理区のりんご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。

いずれの試料においても、残留放射能の大部分が表面洗浄液に回収された。果実及び葉における残留放射能の主要成分は親化合物で、そのほとんどが表面洗浄液中に存在した。代謝物として C、E 及び H が少量検出された。加えて[tri-¹⁴C]フルチアニル処理区の果実では L が、葉では K 及び L が検出された。10%TRR を超えて検出された代謝物は処理 35 日後のりんご葉の L (14.7%TRR、0.667 mg/kg) のみであった。そのほかに微量代謝物として、りんご葉で B/I (0.5%TRR 以下) 及び D (0.2%TRR 以下) が検出された。(参照 6)

表 10 [met-¹⁴C]フルチアニル処理区のりんご各試料における放射能分布及び代謝物

試料	試料採取時期		総残留放射能	表面洗浄液	表面洗浄液+溶媒抽出液					抽出残渣
					フルチアニル	C	E	H	未同定合計	
果実	最終処理	%TRR	100	89.4	86.8	0.2	-	0.4	12.1	0.6
	1 日後	mg/kg	0.151	0.135	0.131	<0.001	-	0.001	0.018	0.001
	最終処理	%TRR	100	84.1	82.7	0.2	0.9	0.2	15.4	0.7
	14 日後	mg/kg	0.078	0.066	0.065	<0.001	0.001	<0.001	0.013	0.001
	最終処理	%TRR	100	66.0	68.8	0.4	1.5	0.4	26.1	2.8
	21 日後	mg/kg	0.075	0.049	0.051	<0.001	<0.001	<0.001	0.020	0.002
葉	最終処理	%TRR	100	73.7	74.6	-	1.4	0.4	21.9	1.8
	35 日後	mg/kg	0.093	0.069	0.070	-	<0.001	<0.001	0.020	0.002
	最終処理	%TRR	100	85.1	74.1	0.3	2.6	0.4	21.0	1.6
	14 日後	mg/kg	8.50	7.23	6.30	0.027	0.219	0.034	1.79	0.132
	最終処理	%TRR	100	73.7	65.2	0.5	2.3	1.5	27.7	2.9
	30 日後	mg/kg	8.21	6.05	5.35	0.037	0.188	0.125	2.27	0.241
最終処理	%TRR	100	70.6	65.7	0.6	2.0	1.9	26.5	3.4	
	35 日後	mg/kg	6.73	4.75	4.42	0.040	0.131	0.124	1.79	0.228

-: 検出されず

表 11 [tri-¹⁴C]フルチアニル処理区のリんご各試料における放射能分布及び代謝物

試料	試料採取時期		総残留放射能	表面洗淨液	表面洗淨液+溶媒抽出液						抽出残渣	
					フルチアニル	C	E	H	K	L		未同定合計
果実	最終処理	%TRR	100	79.6	83.1	-	1.3	-	-	2.6	11.3	1.7
	1日後	mg/kg	0.188	0.150	0.157	-	0.003	-	-	0.005	0.021	0.003
	最終処理	%TRR	100	85.7	81.3	0.2	2.0	-	-	-	15.0	1.4
	14日後	mg/kg	0.077	0.066	0.062	<0.001	0.001	-	-	-	0.012	0.001
	最終処理	%TRR	100	84.3	79.8	0.3	1.1	0.6	-	0.6	16.6	1.0
	21日後	mg/kg	0.046	0.039	0.037	<0.001	0.001	<0.001	-	<0.001	0.007	<0.001
葉	最終処理	%TRR	100	70.6	75.1	0.5	0.7	0.5	-	0.9	19.9	2.4
	35日後	mg/kg	0.027	0.019	0.021	<0.001	<0.001	<0.001	-	<0.001	0.003	0.001
	最終処理	%TRR	100	86.6	63.5	1.3	2.6	2.0	1.3	2.3	25.3	1.8
	14日後	mg/kg	4.87	4.22	3.09	0.066	0.129	0.097	0.063	0.110	1.23	0.087
	最終処理	%TRR	100	77.2	53.0	1.7	3.2	0.9	1.3	4.1	32.9	2.8
	30日後	mg/kg	5.06	3.90	2.68	0.086	0.159	0.045	0.068	0.207	1.67	0.142
葉	最終処理	%TRR	100	71.4	50.2	0.5	1.6	1.0	1.0	14.7	27.3	3.7
	35日後	mg/kg	4.53	3.24	2.27	0.022	0.071	0.046	0.047	0.667	1.24	0.168

-: 検出されず

(3) きゅうり

きゅうり (品種: Telegraph Improved) に[met-¹⁴C]フルチアニル又は[tri-¹⁴C]フルチアニルを 60 g ai/ha の用量で、13 又は 14 日間隔で 4 回茎葉散布し、最終処理 1、3 及び 15 日後の果実並びに最終処理 3 及び 15 日後の葉を採取して、植物体内運命試験が実施された。

[met-¹⁴C]フルチアニル処理区のみゅうり各試料における放射能分布及び代謝物は表 12 に、[tri-¹⁴C]フルチアニル処理区のみゅうり各試料における放射能分布及び代謝物は表 13 に示されている。

いずれの試料においても、残留放射能の大部分が表面洗淨液又はメタノール抽出液に回収された。経過日数とともに洗淨液に回収される放射エネルギーの割合は減少し、抽出液中の放射能の割合が増加した。最終処理 15 日後の果実内部のメタノール抽出液では 58.8~73.6%TRR であった。果実及び葉における残留放射能の主要成分は親化合物であった。[met-¹⁴C]フルチアニル処理区のみゅうり果実では、代謝物 5(A)が最大 29%TRR 検出されたが、濃度は 0.001 mg/kg と低かった。この代謝物については構造決定に至らず、同定されなかった。葉では E 及び H が微量検出された。[tri-¹⁴C]フルチアニル処理区のみゅうり果実では、処理 15 日後に親化合物以外の少なくとも 9 成分が存在し、最も多い成分は 12%TRR を占めたが、

濃度は0.001 mg/kgと低かった。(参照7)

表12 [met-¹⁴C]フルチアニル処理区のきゅうり各試料における放射能分布及び代謝物

試料	試料採取時期		総残留放射能	表面洗浄液	表面洗浄液+溶媒抽出液					抽出残渣
					フルチアニル	代謝物5(A)	E	H	未同定合計	
果実	最終処理 1日後	%TRR	100	81.5	91.2	4.4	-	-	7.4	1.3
		mg/kg	0.012	0.010	0.011	0.001	-	-	0.001	<0.001
	最終処理 3日後	%TRR	100	68.4	74.4	8.9	-	-	22.3	3.3
		mg/kg	0.008	0.006	0.007	0.001	-	-	0.001	<0.001
	最終処理 15日後	%TRR	100	34.8	47.1	29.2	-	-	46.5	6.4
		mg/kg	0.004	0.001	0.001	0.001	-	-	0.001	<0.001
葉	最終処理 3日後	%TRR	100	74.7	93.7	-	-	-	5.5	0.8
		mg/kg	2.11	1.57	1.97	-	-	-	0.117	0.018
	最終処理 15日後	%TRR	100	61.0	92.9	-	0.2	0.2	6.1	0.9
		mg/kg	1.14	0.693	1.06	-	0.002	0.002	0.068	0.010

-: 検出されず

表13 [tri-¹⁴C]フルチアニル処理区のきゅうり各試料における放射能分布及び代謝物

試料	試料採取時期		総残留放射能	表面洗浄液	表面洗浄液+溶媒抽出液		抽出残渣
					フルチアニル	未同定合計	
果実	最終処理 1日後	%TRR	100	83.5	90.2	9.5	0.3
		mg/kg	0.026	0.022	0.024	0.002	<0.001
	最終処理 3日後	%TRR	100	60.9	95.4	3.0	1.6
		mg/kg	0.006	0.004	0.006	<0.001	<0.001
	最終処理 15日後	%TRR	100	22.6	33.8	62.4	3.8
		mg/kg	0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
葉	最終処理 3日後	%TRR	100	85.2	94.6	4.9	0.5
		mg/kg	3.24	2.76	3.06	0.161	0.017
	最終処理 15日後	%TRR	100	64.6	92.7	6.3	1.1
		mg/kg	1.33	0.861	1.24	0.084	0.014

(4) レタス

レタス (品種: Saladin) に[met-¹⁴C]フルチアニル又は[tri-¹⁴C]フルチアニルを45 g ai/haの用量で、7日間隔で5回茎葉散布し、最終処理7日後に採取して、植物体内運命試験が実施された。

最終処理7日後のレタス各部位における放射能分布及び代謝物は表14に示されている。

いずれの試料においても、残留放射能の大部分が表面洗浄液中(63.4~78.6%TRR)又はメタノール抽出液中(20.6~34.6%TRR)に回収された。レタ

ス各部位における残留放射能の主要成分は親化合物で、主に表面洗浄液中 (59.9 ~74.5%TRR) に存在した。代謝物として C、E、H 及び L が同定されたが、いずれも 3%TRR 未満であった。(参照 8)

表 14 最終処理 17 日後のレタス各部位における放射能分布及び代謝物

標識体	部位		総残留放射能	表面洗浄液	表面洗浄液+溶媒抽出液					抽出残渣	
					フルチアニル	C	E	H	L		未同定合計
[met- ¹⁴ C] フルチアニル	結球部	%TRR	100	74.0	83.7	0.4	0.4	2.5	-	12.0	0.8
		mg/kg	0.050	0.037	0.042	<0.001	<0.001	0.001	-	0.005	<0.001
	葉	%TRR	100	63.4	89.2	0.1	0.3	0.6	-	8.9	0.7
		mg/kg	2.11	1.34	1.89	0.001	0.007	0.012	-	0.190	0.016
[tri- ¹⁴ C] フルチアニル	結球部	%TRR	100	73.4	88.7	-	0.7	0.3	-	9.9	0.3
		mg/kg	0.026	0.019	0.024	-	<0.001	<0.001	-	0.001	<0.001
	葉	%TRR	100	78.6	89.4	0.3	1.0	0.8	0.3	8.0	0.2
		mg/kg	1.94	1.52	1.73	0.007	0.019	0.015	0.006	0.157	0.004

-: 検出されず

以上より、植物体における主要代謝経路は、フルチアニルから酸化又は水酸化を経て C、E 及び H を生成する経路と考えられた。また、B が生成する脱メチル化の経路及び C がさらに酸化されて D が生成する経路が存在し、これらの 5 種類の代謝物及びフルチアニルより L 及び I が生成する経路が推定された。さらに、フルチアニル、E、H 及び B のスルフィド構造を有する化合物より J が生成する経路、L 及び K が生成する経路が推定された。

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

砂壌土 (英国) の表面に、[met-¹⁴C]フルチアニル又は[tri-¹⁴C]フルチアニルを圃場での施用量 40 g ai/ha に相当する用量で滴下処理し、暗条件下、20±2°C で 365 日間インキュベートして、土壌中運命試験が実施された。さらに、[met-¹⁴C]フルチアニルを同用量で 3 種類の土壌 [シルト質埴壌土/埴壌土 (英国)、埴壌土 (英国) 及びシルト質壤土 (ドイツ)] の表面に滴下処理し、同条件下で 120 日間インキュベートして、分解速度の検討が行われた。

4 種類の土壌におけるフルチアニルの推定半減期は 310~375 日であった。フルチアニルは処理 120 日後には 66.4~77.7%TAR に減少した。主要分解物として C (最大 8.6%TAR)、E (最大 3.2%TAR) 及び H (最大 18.9%TAR) が認められ、¹⁴CO₂ が最大 2.6%TAR 検出された。埴壌土 (英国) において、処理 90 及び 120 日後の土壌残渣に 10%TAR 以上の放射能が検出されたため、さらに分画を行った結果、フルボ酸画分に 1.1~1.7%TAR、フミン酸画分に 1.3~

1.6% TAR、フミン画分に 7.1~8.4% TAR 認められた。

推定分解経路は、フルチアニルの酸化又は水酸化を経て C、E 及び H を生成する経路と考えられた。最長 365 日間のインキュベーションでは、無機化は少なかった。(参照 9)

(2) 土壤表面光分解試験

シルト質埴壤土/埴壤土 (英国) に、[met-¹⁴C]フルチアニル又は[tri-¹⁴C]フルチアニルを 40 g ai/ha に相当する用量で処理し、20±3°C で最長 45 日間キセノンパーナー光 (光強度: 24.3 W/m²、波長範囲: 300~400 nm) を照射して、土壤表面光分解試験が実施された。

光照射下における分解速度は二相性であり、初期急速相 (半減期: 5 日) の後、低速相 (1,345 日) が続き、全体の推定半減期は 758 日であった。暗対照区での推定半減期は 556 日であった。照射 45 日にはフルチアニルは 68.3~69.1% TAR に減少した。主要分解物として C (最大 3.3% TAR)、H (最大 1.8% TAR) 及び L ([tri-¹⁴C]フルチアニル処理区のみ、最大 10.7% TAR) 検出された。(参照 10)

(3) 土壤吸脱着試験

5 種類の土壤 [埴壤土 (欧州)、壤質砂土 (欧州)、砂質シルト質埴土 (米国)、シルト質埴土又は埴壤土 (米国) 及び埴壤土 (茨城)] を用いて、土壤吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 533~1,090 であり、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{adsoc} は 20,600~79,400 であった。脱着係数 K_{des} は 421~889、有機炭素含有率により補正した脱着係数 K_{desoc} は 16,800~52,600 であった。(参照 11)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

フタル酸緩衝液 (pH4)、リン酸緩衝液 (pH7) 及びホウ酸緩衝液 (pH9) の各緩衝液に、[met-¹⁴C]フルチアニルを 0.004 mg/L となるように添加した後、暗条件下、50±0.5°C で 5 日間インキュベーションし、加水分解試験が実施された。

推定半減期は各条件下でいずれも 1 年以上であり、フルチアニルは加水分解に対して安定であると考えられた。(参照 12)

(2) 水中光分解試験

自然水 [湖水 (英国)、pH 7.4] 及びリン酸緩衝液 (pH 7.0±0.2) に、[met-¹⁴C]フルチアニル又は[tri-¹⁴C]フルチアニルを 0.004 mg/L となるように添加した後、25±2°C で 30~31 日間キセノンパーナー光 (光強度: 25.3 W/m²、波長範囲: 300~400 nm) を照射して、水中光分解試験が実施された。

[met-¹⁴C]フルチアニル照射区では、フルチアニルは自然水及び緩衝液中で速やかに消失し（照射7日後で4% TAR以下）、これに伴い短命な分解物 T（照射1～3日後に22～30% TAR）が生成した。緩衝液中では照射7日後までに分解物 E（3% TAR未満）も検出された。

[tri-¹⁴C]フルチアニル処理区においてもフルチアニルは速やかに消失し（照射7日後で2% TAR未満）、これに伴い顕著な量の分解物 L（照射30日後で60% TAR）、短命な極性未同定物質（最大25.7% TAR）及び E（3% TAR未満）が検出された。

フルチアニルの自然水での推定半減期は、米国及び英国の夏の太陽光換算で約1.2日、日本の春の太陽光換算で約3.8日、緩衝液での推定半減期は、米国及び英国の夏の太陽光換算で約1.0日、日本の春の太陽光換算で約3.3日であった。

フルチアニルの主要分解経路は、フルチアニルから T 及び V への分解、それに続く L への分解であると考えられた。（参照13）

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、フルチアニル、分解物 H 及び L を分析対象化合物とした土壌残留試験（圃場）が実施された。推定半減期は表15に示されている。（参照14）

表15 土壌残留試験成績

濃度 ^a	土壌	推定半減期 (日)	
		フルチアニル	フルチアニル+H+L
30 g ai/ha	火山灰・軽埴土	53	58
	沖積・埴壤土	30	48

^a: 乳剤を使用

6. 作物残留試験

なす、きゅうり、かぼちゃ、すいか、メロン及びいちごを用いて、フルチアニル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。フルチアニルの最高値は、最終散布1日後に収穫したいちご（果実）の0.143 mg/kgであった。また、参考として代謝物 L を分析対象とした作物残留試験が実施された結果、すべての作物において定量限界（0.01 mg/kg）未満であった。（参照15）

作物残留試験成績に基づき、フルチアニル（親化合物のみ）を暴露評価対象物質として国内で栽培される農産物から摂取される推定摂取量が表16に示されている（別紙4参照）。なお、本推定摂取量の算定は、申請された使用方法からフルチアニルが最大の残留を示す使用条件で、すべての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表 16 食品中より摂取されるフルチアニルの推定摂取量

	国民平均 (体重：53.3 kg)	小児(1~6歳) (体重：15.8 kg)	妊婦 (体重：55.6 kg)	高齢者(65歳以上) (体重：54.2 kg)
摂取量 ($\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)	1.00	0.49	0.66	1.09

7. 一般薬理試験

フルチアニルのラット及びイヌを用いた一般薬理試験が実施された。
結果は表 17 に示されている。(参照 16)

表 17 一般薬理試験概要

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
中枢 神経系	一般状態 (Irwin 法)	Wistar ラット	雄 5 雌 5	0、2,000 (経口) ^a	2,000	—	影響なし
呼吸・ 循環器系	呼吸数、血 圧、心拍数、 心電図 (無麻酔)	ビーグル 犬	雄 3	0、2,000 (経口) ^b	2,000	—	影響なし

^a：溶媒として 0.5%CMC-Na 水溶液使用。^b：ゼラチンカプセル使用。

—：最小作用量は設定されない。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

フルチアニル原体のラットを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 18
に示されている。(参照 17~19)

表 18 急性毒性試験概要

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	Wistar ラット 雌 3 匹	/		>2,000 症状及び死亡例なし
経皮	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		頭部汚れ、被毛湿潤、鼻 部及び背部汚れ、粗毛、 異常発声 死亡例なし
		>5.17	>5.17	

代謝物 L 及び U (L のナトリウム塩) 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 19 に示されている。(参照 20、21)

表 19 急性経口毒性試験概要 (代謝物)

被験物質	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
L	Wistar ラット 雌 5 匹	/	300~2,000	2,000 mg/kg 体重で呼吸数減少、流涙、歩行異常、立毛、肛門周囲の汚れ、自発運動の低下、閉眼、横臥 300 mg/kg 体重で中毒症状なし 2,000 mg/kg 体重で死亡例
U	Wistar ラット 雌 3 匹		>2,000	症状及び死亡例なし

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

日本白色種ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、眼に対してごく軽度の刺激性が認められたが、皮膚刺激性は認められなかった。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施され、結果は陰性であった。(参照 22~24)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、20、200、2,000 及び 20,000 ppm: 平均検体摂取量は表 20 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 20 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	200 ppm	2,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.22	12.5	122	1,270
	雌	1.46	14.3	149	1,500

病理組織学的検査において、対照群を含む全試験群の雄の腎臓に近位尿細管上皮細胞硝子滴沈着がみられた。投与群におけるこの病変の発生頻度に有意差は認められなかったが、病変の程度による解析では、中等度の沈着が 20,000 ppm 投与群で有意に増加し、2,000 ppm 投与群では増加傾向がみられた。免疫染色の結

果、この病変は α_{2u} -グロブリン沈着に起因することが確認された。 α_{2u} -グロブリンはヒトでは産生されないため、 α_{2u} -グロブリン腎症はヒトには関連のない雄ラットに特有の病変であると考えられている。

本試験において、20,000 ppm 投与群の雄で肝比重量³増加及び小葉中心性肝細胞肥大が認められ、雌ではいずれの投与群においても毒性所見は認められなかったため、無毒性量は雄で2,000 ppm (122 mg/kg 体重/日)、雌で本試験の最高用量20,000 ppm (1,500 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 25)

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、1,000、3,000 及び 10,000 ppm: 平均検体摂取量は表 21 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 21 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		1,000 ppm	3,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	138	409	1,390
	雌	159	481	1,560

本試験において、いずれの投与群においても毒性所見は認められなかったため、無毒性量は雌雄で本試験の最高用量 10,000 ppm (雄: 1,390 mg/kg 体重/日、雌: 1,560 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 26)

(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いたカプセル経口 (原体: 0、30、300 及び 1,000 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。

本試験において、いずれの投与群においても毒性所見は認められなかったため、無毒性量は雌雄で本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 27)

(4) 28 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた経皮 (0、100、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日、6 時間/日) 投与による 28 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。対照群及び 1,000 mg/kg 体重/日投与群の動物については、28 日間の投与終了後に 14 日間の回復期間が設けられた。

本試験において、いずれの投与群においても毒性所見は認められなかったため、無毒性量は雌雄で本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。

³ 体重比重量のことを比重量という (以下同じ)。

(参照 28)

(5) 代謝物 U の 28 日間亜急性毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 5 匹) を用いた混餌 (原体: 0、0.5、1.6 及び 5% : 平均検体摂取量は表 22 参照) 投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 22 代謝物 U の 28 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		0.5%	1.6%	5%
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	400	1,380	4,740
	雌	430	1,400	4,860

5%投与群の雄において、投与 0~7 日及び 7~14 日における体重増加量にそれぞれ有意な減少及び増加が認められた。また、投与開始後 3 日間の摂餌量に軽微な減少傾向がみられ、その後は明らかな増加傾向がみられた。同群の雌の摂餌量においても雄と同様の変動が認められた。雌雄ともに食餌効率の減少傾向が認められた。

本試験において、5%投与群の雌雄で食餌効率の減少傾向が認められたので、無毒性量は雌雄で 1.6% (雄: 1,380 mg/kg 体重/日、雌: 1,400 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 29)

1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いたカプセル経口 (原体: 0、30、300 及び 1,000 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。

本試験において、いずれの投与群においても毒性所見は認められなかったので、無毒性量は雌雄で本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。

(参照 30)

(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) [2009 年、GLP]

Wistar ラット [主群: 一群雌雄各 51 匹、中間と殺群: 一群雌雄各 12 匹 (最高用量群は雌雄各 21 匹)] を用いた混餌 (原体: 雄では 0、60、600、2,000 及び 6,000 ppm、雌では 0、60、2,000、6,000 及び 20,000 ppm: 平均検体摂取量は表 23 参照) 投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 23 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)の平均検体摂取量

投与群		60 ppm	600 ppm	2,000 ppm	6,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.45	25.2	81.9	249	
	雌	3.15		111	334	1,130

病理組織学的検査において、対照群を含む全試験群の雄の腎臓に近位尿細管上皮細胞硝子滴沈着がみられた。その発生頻度には、中間と殺時の 2,000 ppm 以上投与群の雄で有意な増加がみられたが、最終と殺時では有意差は認められなかった。免疫染色の結果、この病変は α_{2u} -グロブリン沈着に起因することが確認された。 α_{2u} -グロブリンはヒトでは産生されないため、 α_{2u} -グロブリン腎症はヒトには関連のない雄ラットに特有の病変であると考えられている。6,000 ppm 投与群の雄では精巣の間質浮腫の有意な減少がみられたが、発生頻度の減少に毒性学的意義はないものと考えられた。

本試験において、いずれの投与群においても毒性所見は認められなかったため、無毒性量は本試験の最高用量、雄で 6,000 ppm (249 mg/kg 体重/日)、雌で 20,000 ppm (1,130 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 31)

(3) 18か月間発がん性試験(マウス)

ICR マウス(一群雌雄各 52 匹)を用いた混餌(原体:0、1,000、3,000 及び 10,000 ppm:平均検体摂取量は表 24 参照)投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 24 18か月間発がん性試験(マウス)の平均検体摂取量

投与群		1,000 ppm	3,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	106	321	1,080
	雌	105	316	1,060

本試験において、いずれの投与群においても毒性所見は認められなかったため、無毒性量は雌雄で本試験の最高用量 10,000 ppm (雄:1,080 mg/kg 体重/日、雌:1,060 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 32)

12. 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(原体:0、200、2,000 及び

20,000 ppm : 平均検体摂取量は表 25 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 25 2 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	2,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	13.9	142
		雌	16.6	171
	F ₁ 世代	雄	15.2	155
		雌	17.1	176

各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

P 及び F₁ 世代の雌雄の親動物において、2,000 ppm 以上投与群で摂餌量の有意な高値が散発的に、又は試験期間を通してみられたが、摂餌量の高値には毒性的意義はないものと判断された。

20,000 ppm 投与群の F₂ 世代の産児数に統計学的に有意な低値が認められたが、着床数と産児数の差は対照群と同等であったことから胚・胎児死亡は誘発されなかったと考えられること、及び同群の平均着床数 (11.0) は背景データの範囲内 (11.0~13.8) であったことから、この低値は偶発的な変化と考えられた。

病理組織学的検査において、対照群を含む全試験群の雄の腎臓に近位尿細管上皮細胞硝子滴沈着がみられ、2,000 ppm 以上投与群の P 雄では、その発生頻度に有意な増加が認められた。F₁ 雄では有意差はみられなかったが、程度による評価では、中等度の沈着が 2,000 ppm 以上投与群の P 雄及び 20,000 ppm 投与群の F₁ 雄で有意に増加した。近位尿細管上皮細胞硝子滴沈着は、 α_{2u} -グロブリン沈着に起因することが、ラットにおける 90 日間亜急性毒性試験 [10. (1)] 及び 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 [11. (2)] において確認されている。 α_{2u} -グロブリンはヒトでは産生されないため、 α_{2u} -グロブリン腎症はヒトには関連のない雄ラットに特有の病変であると考えられている。

本試験において、親動物では 20,000 ppm 投与群の P 及び F₁ 雌雄で肝絶対及び比重量増加等が認められ、児動物ではいずれの投与群でも毒性所見は認められなかったため、無毒性量は、親動物の雌雄で 2,000 ppm (P 雄 : 142 mg/kg 体重/日、P 雌 : 171 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 155 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 176 mg/kg 体重/日)、児動物で本試験の最高用量 20,000 ppm (P 雄 : 1,470 mg/kg 体重/日、P 雌 : 1,750 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 1,580 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 1,770 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 33)

表 26 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	20,000 ppm	・肝絶対及び比重量増加 ・副腎絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大	・肝絶対及び比重量増加	・肝絶対及び比重量増加	・肝絶対及び比重量増加 ・甲状腺絶対及び比重量増加
	2,000 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
児動物	20,000 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

(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、100、333 及び 1,000 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。

本試験において、いずれの投与群の母動物及び胎児にも検体投与に関連した毒性所見は認められなかったため、無毒性量は母動物及び胎児で本試験の最高用量 1,000 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 34）

(3) 発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 25 匹）の妊娠 6～28 日に強制経口（原体：0、100、300 及び 1,000 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。

1,000 mg/kg 体重/日投与群において、統計学的有意差はないものの、腹当たりの後期胚吸収率の増加がみられたが、これは吸収胚のみを有していた 1 例の母動物に起因したものであった。同群では内臓異常として 1 腹の胎児 3 例に水頭症が観察された。この異常の 1 腹当たりの比率平均値は 1.5%であり、その発生頻度に有意差はみられなかったが、背景データの上限 (0.7%) を超えていた。しかし、背景データにおいて 1 腹に 2 例又は 3 例の水頭症胎児がみられた事例 (1 腹当たりの比率平均値は 1.4%) があること、及び人工授精又は交尾ウサギにおいて 1 腹に 2 例の水頭症胎児がみられた事例もあることから、1,000 mg/kg 体重/日投与群における水頭症は検体投与に起因したものではないと考えられた。そのほか、胎児における外表、内臓及び骨格異常の発生頻度は、すべての投与群で対照群と

同等であった。

本試験において、いずれの投与群の母動物及び胎児にも検体投与に関連した毒性所見は認められなかったため、無毒性量は母動物及び胎児で本試験の最高用量 1,000 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 35)

1.3. 遺伝毒性試験

フルチアニル（原体）の細菌を用いた復帰突然変異試験、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染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 27 に示されているとおり、すべて陰性であった。フルチアニルに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 36~39)

表 27 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>	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株)	①5~5,000 µg/7 ^レ ト (+/-S9) ②20.5~5,000 µg/7 ^レ ト (-S9) [TA100, TA1535, WP2uvrA] 10.2~2,500 µg/7 ^レ ト (+S9)	陰性	
	<i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA 株)	[TA98, TA1537] 4.1~1,000 µg/7 ^レ ト (+S9)		
	マウスリンフォーマ TK 試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK ⁺)	①10~80 µg/mL (+/-S9) ②10~150 µg/mL (-S9) 10~60 µg/mL (+S9)	陰性
<i>in vivo</i>	染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	①96.6~236 µg/mL (-S9) 189~295 µg/mL (+S9) ②114~365 µg/mL (-S9) 174~450 µg/mL (+S9)	陰性
	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雄 5 匹)	0, 500, 1,000, 2,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性

注) +/-S9: 代謝活性化系存在下及び非存在下

フルチアニルの代謝物 L の細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ TK 試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 28 に示されているとおり、すべて陰性であった。代謝物 L に遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 40~42)

表 28 遺伝毒性試験結果概要 (代謝物 L)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313~5,000 µg/7° レット (+/-S9)	陰性
	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y)	21.9~2,800 µg/mL (+/-S9) (3 時間処理) 21.9~2,800 µg/mL (-S9) (24 時間処理)	陰性
<i>in vivo</i>	ICR マウス (骨髓細胞) (一群雄 5 匹)	0, 75, 150, 300 mg/kg 体重 (単回腹腔内投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「フルチアニル」の食品健康影響評価を実施した。

^{14}C で標識したフルチアニルのラットを用いた動物体内運命試験の結果、低用量で経口投与したフルチアニルの T_{\max} は血漿中及び全血中でそれぞれ 1.8~12.5 及び 3.8~8.0 時間、 $T_{1/2}$ はそれぞれ 11.2~26.1 及び 34.1~68.6 時間であった。吸収率は低用量及び高用量でそれぞれ最大 20 及び 2% であった。吸収は比較的速く、広範囲の組織への分布が認められたが、蓄積性は認められなかった。糞中の主要成分は親化合物であった。代謝物として糞中では微量の G 及び F が推定又は同定され、尿中ではトリフルオロメチルフェニル基部分のグルタチオン抱合体や硫酸抱合体由来 N、O、P、Q、R 及び S の 6 代謝物が同定又は推定された。5% TAR を超える代謝物は S のみであった。主要排泄経路は糞中 (71~94% TAR) であり、大部分 (54~89% TAR) が未変化体として排泄された。

^{14}C で標識したフルチアニルのぶどう、りんご、きゅうり及びレタスを用いた植物体内運命試験の結果、きゅうり以外の作物では放射能の大部分は表面洗浄液から回収され、植物体内への移行は僅かであった。残留放射能の主要成分は親化合物であった。きゅうりでは、最終処理 15 日後で 59~74% TRR が果実内部から検出されたが、その残留量は最大でも 0.001 mg/kg であった。代謝物として C、E 及び H が全作物に共通して検出された。10% TRR を超える代謝物はりんご葉で検出された L のみであった。

野菜及び果実を用いて、フルチアニルを分析対象化合物とした作物残留試験が実施されており、フルチアニルの最高値は、最終散布 1 日後に収穫したいちご (果実) の 0.143 mg/kg であった。参考として代謝物 L を分析対象化合物とした作物残留試験も実施されたが、すべての作物において定量限界 (0.01 mg/kg) 未満であった。

各種毒性試験結果から、フルチアニル投与による影響は、主に肝臓 (重量増加、肝細胞肥大) に認められた。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。

ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験、2 年間慢性毒性/発がん性併合試験及び 2 世代繁殖試験において、対照群を含む全投与群の雄の腎臓に近位尿細管上皮細胞硝子滴沈着がみられ、高用量でその程度が増強された。免疫染色により、この病変は $\alpha_{2\mu}$ -グロブリン沈着に起因することが確認された。 $\alpha_{2\mu}$ -グロブリンはヒトでは産生されないため、 $\alpha_{2\mu}$ -グロブリン腎症はヒトには関連のない雄ラットに特有の病変であると考えられている。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をフルチアニル (親化合物のみ) 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 29 に示されている。

表 29 各試験における無毒性量及び最小毒性量

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 1)
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0、20、200、2,000、 20,000 ppm	雄：122 雌：1,500	雄：1,270 雌：—	雄：肝比重量増加、小葉 中心性肝細胞肥大 雌：毒性所見なし
		雄：0、122、125、122、1,270 雌：0、146、143、149、1,500			
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	雄：0、60、600、2,000 6,000 ppm 雌：0、60、2,000、6,000、 20,000 ppm	雄：249 雌：1,130	雄：— 雌：—	雌雄：毒性所見なし (発がん性は認められな い)
		雄：0、245、252、819、249 雌：0、315、111、334、1,130			
2世代 繁殖試験	0、200、2,000、20,000 ppm	親動物 P雄：142 P雌：171 F ₁ 雄：155 F ₁ 雌：176	親動物 P雄：1,470 P雌：1,750 F ₁ 雄：1,580 F ₁ 雌：1,770	親動物 雌雄：肝絶対及び比重量 増加等 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)	
	P雄：0、13.9、142、1,470 P雌：0、16.6、171、1,750 F ₁ 雄：0、15.2、155、1,580 F ₁ 雌：0、17.1、176、1,770	児動物 P雄：1,470 P雌：1,750 F ₁ 雄：1,580 F ₁ 雌：1,770	児動物 P雄：— P雌：— F ₁ 雄：— F ₁ 雌：—		
	発生毒性 試験	0、100、333、1,000	母動物：1,000 胎児：1,000	母動物：— 胎児：—	母動物：毒性所見なし 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められな い)
マウス	90日間 亜急性 毒性試験	0、1,000、3,000、10,000 ppm	雄：1,390 雌：1,560	雄：— 雌：—	雌雄：毒性所見なし
		雄：0、138、409、1,390 雌：0、159、481、1,560			
	18か月間 発がん性 試験	0、1,000、3,000、10,000 ppm	雄：1,080 雌：1,060	雄：— 雌：—	雌雄：毒性所見なし (発がん性は認められな い)
雄：0、106、321、1,080 雌：0、105、316、1,060					
ウサギ	発生毒性 試験	0、100、300、1,000	母動物：1,000 胎児：1,000	母動物：— 胎児：—	母動物：毒性所見なし 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められな い)

イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0、30、300、1,000	雄：1,000 雌：1,000	雄：－ 雌：－	雌雄：毒性所見なし
	1年間 慢性毒性 試験	0、30、300、1,000	雄：1,000 雌：1,000	雄：－ 雌：－	雌雄：毒性所見なし

－：無毒性量又は最小毒性量は設定できなかった。

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。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値はラットを用いた90日間亜急性毒性試験及び2世代繁殖試験の2,000 ppm（検体摂取量はそれぞれ122 mg/kg 体重/日及び142 mg/kg 体重/日）であり、2世代繁殖試験で認められた毒性所見は90日間亜急性毒性試験で認められたものと同様であった。一方、より長期の2年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量は6,000 ppm（249 mg/kg 体重/日）であった。この無毒性量の差は用量設定の違いによるものであると考えられることに加え、2年間慢性毒性/発がん性併合試験の方が90日間亜急性毒性試験等より長期の試験であることを考慮し、ラットにおける無毒性量は249 mg/kg 体重/日とするのが妥当であると考えられた。したがって食品安全委員会は、ラットにおける2年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量249 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数100で除した2.4 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

ADI	2.4 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2年間
(投与方法)	混餌投与
(無毒性量)	249 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<別紙1：代謝物/分解物略称>

記号	略称	化学名
B	OC 42121	(2)-2-[2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニルチオ]-2-[3-(2-ヒドロキシフェニル)-1,3-チアゾリジン-2-イリデン]アセトニトリル
C	OC 53276	(2)-2-[2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニルスルフィニル]-2-[3-(2-メトキシフェニル)-1,3-チアゾリジン-2-イリデン]アセトニトリル
D	OC 53277	(2)-2-[2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニルスルホニル]-2-[3-(2-メトキシフェニル)-1,3-チアゾリジン-2-イリデン]アセトニトリル
E	OC 53279	(2)-2-[2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニルチオ]-2-[4-ヒドロキシ-3-(2-メトキシフェニル)-1,3-チアゾリジン-2-イリデン]アセトニトリル
F	OC 53429	(2)-2-(2-フルオロ-5-メチルフェニルチオ)-2-[3-(2-メトキシフェニル)-1,3-チアゾリジン-2-イリデン]アセトニトリル
G	OC 53982	(2)-2-[2-フルオロ-5-(ジフルオロメチル)フェニルチオ]-2-[3-(2-メトキシフェニル)-1,3-チアゾリジン-2-イリデン]アセトニトリル
H	OC 56574	(2)-2-[2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニルチオ]-2-[3-(2-メトキシフェニル)-1-オキソ-1,3-チアゾリジン-2-イリデン]アセトニトリル
I	OC 56631	2-メトキシアニリン
J	OC 56633	2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンゼンチオール
K	OC 56634	1,2-ビス[2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ジスルファン
L	OC 56635	2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホン酸
M	OC 59291	3-(2-メトキシフェニル)-1,3-チアゾリジン-2-オン
N	Met 1	S-[2-(アセチルスルホニル)-6-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]システイン
O	Met 2	N-アセチル-S-[2-フルオロ-6-ヒドロキシ-3-スルホ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]システイン
P	Met 3	3-([2-(アセチルスルホニル)-6-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルファニル)メチル)ピペラジン-2,5-ジオン
Q	Met 4	γ-グルタミル-S-[2-フルオロ-3-(メトキシスルホニル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]システイニルグリシン
R	Met 5	γ-グルタミル-S-[2-フルオロ-3-スルホ-5-(トリフルオロメチル)-6-アセトキシフェニル]システイニルグリシン
S	Met 6	N-アセチル-S-[2-ヒドロキシ-6-(メチルスルフィニル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]システイン

T	Unk AP5A	(2E)-[3-(2-メトキシフェニル)-1,3-チアゾリジン-2-イリデン]アセト ニトリル
U	OC 63421	OC 56635 (L)のナトリウム塩
V	Unk AP1B	(極性未同定物質)

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量
AUC	薬物濃度曲線下面積（無限時間までの外挿値）
AUC _t	薬物濃度曲線下面積（計算値）
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
HPLC	高速液体クロマトグラフ
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
T _{1/2}	半減期
TAR	総投与（処理）放射能
T.Bil	総ビリルビン
T _{max}	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能

<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 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					フルチアニル			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
なす (施設) (果実) 2007年度	2	30	2	1	0.05	0.05	0.043	0.042
				7	0.01	0.01	0.021	0.021
				14	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
			2	1	0.03	0.03	0.028	0.026
				7	<0.01	<0.01	0.007	0.006
				14	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
きゅうり (施設) (果実) 2007年度	2	30	2	1	0.03	0.03	0.044	0.041
				7	<0.01	<0.01	0.006	0.006
				14	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
			2	1	0.01	0.01	0.017	0.017
				7	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
				14	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
かぼちゃ (施設) (果実) 2007年度	2	30	2	1	0.01	0.01	<0.005	<0.005
				7	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
				14	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
			2	1	<0.01	<0.01	0.007	0.006
				7	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
				14	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
すいか (施設) (果肉) 2007年度	2	30	2	1	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
				7	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
				14	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
			2	1	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
				7	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
				14	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
メロン (施設) (果肉) 2007年度	2	30	2	1	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
				7	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
				14	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
			2	1	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
				7	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
				14	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
いちご (施設) (果実) 2007年度	2	20	2	1	0.07	0.06	0.122	0.113
				7	0.04	0.04	0.068	0.066
				21	0.01	0.01	0.011	0.011
			2	1	0.12	0.12	0.143	0.138
				7	0.06	0.06	0.072	0.069
				21	0.02	0.02	0.036	0.036

注) ・試験にはすべて乳剤が用いられた。

・すべてのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

<別紙4：推定摂取量>

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均		小児 (1~6歳)		妊婦		高齢者 (65歳以上)	
		ff	摂取量	ff	摂取量	ff	摂取量	ff	摂取量
なす	0.05	4	0.20	0.9	0.05	3.3	0.17	5.7	0.29
きゅうり	0.041	16.3	0.67	8.2	0.34	1.01	0.41	16.6	0.68
かぼちゃ	0.01	9.4	0.09	5.8	0.06	6.9	0.07	11.5	0.12
いちご	0.138	0.3	0.04	0.4	0.06	0.1	0.01	0.1	0.01
合計			1.00		0.49		0.66		1.09

- ・残留値は、申請されている使用時期・使用回数による各試験区の平均残留値のうち、フルチアニルの最大値を用いた（参照 別紙3）。
- ・「ff」：平成10年～12年の国民栄養調査（参照 44～46）の結果に基づく農産物摂取量（g/人/日）
- ・「摂取量」：残留値及び農産物残留量から求めたフルチアニルの推定摂取量（ μg /人/日）
- ・すいか及びメロンは、全データが定量限界未満であったため摂取量の計算はしていない。

<参照>

- 1 農薬抄録 フルチアニル（殺菌剤）：大塚化学株式会社、2010年、一部公表予定
- 2 ラットにおける吸収、排泄および代謝試験（GLP 対応）：コーヴァンス・ラボラトリーズ・リミテッド（英国）、2009年、未公表
- 3 単回投与後のラットにおける組織分布および消失（GLP 対応）：コーヴァンス・ラボラトリーズ・リミテッド（英国）、2010年、未公表
- 4 反復投与後のラットにおける吸収、分布、代謝および排泄試験（GLP 対応）：コーヴァンス・ラボラトリーズ・リミテッド（英国）、2010年、未公表
- 5 ぶどうにおける代謝運命試験（GLP 対応）：コーヴァンス・ラボラトリーズ・リミテッド（英国）、2009年、未公表
- 6 りんごにおける代謝運命試験（GLP 対応）：コーヴァンス・ラボラトリーズ・リミテッド（英国）、2009年、未公表
- 7 きゅうりにおける代謝運命試験（GLP 対応）：コーヴァンス・ラボラトリーズ・リミテッド（英国）、2009年、未公表
- 8 レタスにおける代謝運命試験（GLP 対応）：コーヴァンス・ラボラトリーズ・リミテッド（英国）、2009年、未公表
- 9 好氣的土壤中運命試験（GLP 対応）：コーヴァンス・ラボラトリーズ・リミテッド（英国）、2009年、未公表
- 10 土壌表面における光分解運命試験（GLP 対応）：コーヴァンス・ラボラトリーズ・リミテッド（英国）、2009年、未公表
- 11 土壌吸着性試験（GLP 対応）：コーヴァンス・ラボラトリーズ・リミテッド（英国）、2009年、未公表
- 12 加水分解運命試験（GLP 対応）：コーヴァンス・ラボラトリーズ・リミテッド（英国）、2009年、未公表
- 13 水中光分解運命試験（GLP 対応）：コーヴァンス・ラボラトリーズ・リミテッド（英国）、2009年、未公表
- 14 土壌残留試験：株式会社 化学分析コンサルタント、2008年、未公表
- 15 作物残留試験：財団法人 残留農薬研究所、大塚化学株式会社 アグリテクノ研究所、株式会社 化学分析コンサルタント、2008、2009年、未公表
- 16 一般薬理試験（GLP 対応）：財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2008年、未公表
- 17 ラットにおける急性経口投与毒性試験（GLP 対応）：株式会社ボゾリサーチセンター、2006年、未公表
- 18 ラットにおける急性経皮毒性試験（GLP 対応）：株式会社ボゾリサーチセンター、2006年、未公表
- 19 ラットにおける急性吸入毒性試験（GLP 対応）：コーヴァンス・ラボラトリーズ・リミテッド（英国）、2008年、未公表
- 20 代謝物 OC 56635 のラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：株式会社バイオト

- クステック（韓国）、2009年、未公表
- 21 代謝物 OC 63421 (OC 56635 のナトリウム塩) のラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : TNO (オランダ)、2009年、未公表
- 22 ウサギを用いた皮膚刺激性試験 (GLP 対応) : 株式会社ボゾリサーチセンター、2009年、未公表
- 23 ウサギを用いた眼刺激性試験 (GLP 対応) : 株式会社ボゾリサーチセンター、2009年、未公表
- 24 モルモットを用いた皮膚感作性試験 (GLP 対応) : 株式会社ボゾリサーチセンター、2009年、未公表
- 25 ラットにおける 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : 財団法人残留農薬研究所、2009年、未公表
- 26 マウスにおける 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : 財団法人残留農薬研究所、2009年、未公表
- 27 ビーグル犬を用いた 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : 株式会社ボゾリサーチセンター、2009年、未公表
- 28 ラットにおける 28 日間反復経皮投与毒性試験 (GLP 対応) : コーヴァンス・ラボラトリーズ・リミテッド (英国)、2008年、未公表
- 29 代謝物 OC 63421 (OC 56635 のナトリウム塩) のラットにおける 28 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : TNO (オランダ)、2009年、未公表
- 30 ビーグル犬を用いた 52 週間の強制経口投与による慢性毒性試験 (GLP 対応) : 株式会社ボゾリサーチセンター、2010年、未公表
- 31 ラットを用いた 2 年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験 (GLP 対応) : 財団法人残留農薬研究所、2009年、未公表
- 32 マウスを用いた混餌投与による発がん性試験 (GLP 対応) : 財団法人残留農薬研究所、2009年、未公表
- 33 ラットを用いた繁殖毒性試験 (GLP 対応) : 財団法人残留農薬研究所、2009年、未公表
- 34 ラットを用いた催奇形性試験 (GLP 対応) : CR-DDS 社 (米国)、2006年、未公表
- 35 ウサギを用いた催奇形性試験 (GLP 対応) : WIL Research Laboratories 社 (米国)、2007年、未公表
- 36 細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : コーヴァンス・ラボラトリーズ・リミテッド (英国)、2005年、未公表
- 37 ヒト末梢血リンパ球培養細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (GLP 対応) : コーヴァンス・ラボラトリーズ・リミテッド (英国)、2005年、未公表
- 38 マウスリンフォーマ細胞を用いた遺伝子突然変異試験 (GLP 対応) : コーヴァンス・ラボラトリーズ・リミテッド (英国)、2005年、未公表
- 39 マウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : 株式会社バイオクステック (韓国)、2008年、未公表
- 40 代謝物 OC 56635 の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : 株式会社バイオク

ステック（韓国）、2008年、未公表

- 41 代謝物 OC 56635 のマウスリンフォーマ細胞を用いた遺伝子突然変異試験（GLP 対応）：
株式会社バイオテック（韓国）、2008年、未公表
- 42 代謝物 OC 56635 のマウスを用いた小核試験（GLP 対応）：株式会社バイオテック
（韓国）、2009年、未公表
- 43 食品健康影響評価について（平成 22 年 8 月 11 日付け厚生労働省発食安 0811 第 11 号）
- 44 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
- 45 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
- 46 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

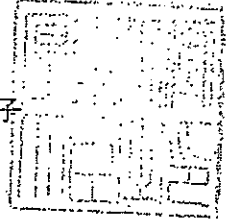
厚生労働省発食安0308第4号

平成24年3月8日

薬事・食品衛生審議会

会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 小宮山 洋子



諮問書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、
下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる農薬の食品中の残留基準設定について

メタゾスルフロン

平成24年3月27日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成24年3月8日付け厚生労働省発食安0308第4号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくメタゾスルフロンに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

メタゾスルフロン

今般の残留基準の検討については、農薬取締法に基づく新規の農薬登録申請に伴う基準値設定依頼が農林水産省からなされたことに伴い、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：メタゾスルフロン [Metazosulfuron (ISO)]

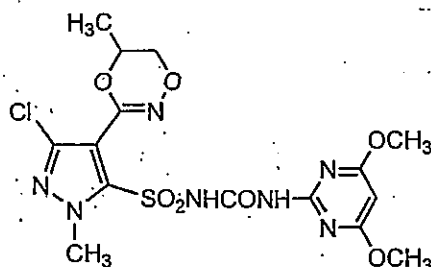
(2) 用途：除草剤

スルホニルウレア系除草剤である。分枝アミノ酸合成の鍵酵素であるアセト乳酸合成酵素 (ALS) 阻害により、枯死させるものと考えられている。

(3) 化学名：

1-{3-chloro-1-methyl-4-[(5*RS*)-5,6-dihydro-5-methyl-1,4,2-dioxazin-3-yl]pyrazol-5-ylsulfonyl}-3-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)urea (IUPAC)
3-chloro-4-(5,6-dihydro-5-methyl-1,4,2-dioxazin-3-yl)-*N*-[[(4,6-dimethoxy-2-pyrimidinyl) amino]carbonyl]-1-methyl-1*H*-pyrazole-5-sulfonamide (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式	$C_{15}H_{18}ClN_7O_7S$
分子量	475.86
水溶解度	33.3 mg/L (20°C、pH 6.37)
分配係数	$\log_{10}P_{ow} = 1.87$ (25°C、pH 4) $\log_{10}P_{ow} = -0.349$ (25°C、pH 7) $\log_{10}P_{ow} = -0.584$ (25°C、pH 9)

(メーカー提出資料より)

2. 適用の範囲及び使用方法

国内での使用方法

(1) 2.5%メタゾスルフロン・25%ダイムロン粒剤

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯	メタゾスルフロンを含む農薬の総使用回数
移植水稲	水田一年生雑草及び マツバイ ホタルイ ウリカワ ミズガヤツリ (北海道を除く) ヘラオモダカ (北海道、東北、九州) ヒルムシロ セリ	移植後5日～ ノビエ3葉期 ただし、 移植後30日まで	砂壤土～ 埴土	小包装 (パック) 10個 400g/10a	1回	水田に 小包装 (パック)の まま 投げ入れる	全域(北海道、九州を除く)の普通期及び早期栽培地帯	2回以内
			壤土～ 埴土				北海道、九州の普通期及び早期栽培地帯	

(2) 2.0%メタゾスルフロン・20%ダイムロン水和剤

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯	メタゾスルフロンを含む農薬の総使用回数
移植水稲	水田一年生雑草及び マツバイ ホタルイ ウリカワ ミズガヤツリ (北海道を除く) ヘラオモダカ (北海道、東北、九州) ヒルムシロ セリ	移植後5日～ ノビエ3葉期 ただし、 移植後30日まで	砂壤土～ 埴土	500mL/10a	1回	原液湛水 散布	全域(北海道を除く)の普通期及び早期栽培地帯	2回以内
			壤土～ 埴土				北海道	

(3) 1.0%メタゾスルフロン・10%ダイムロン粒剤

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯	メタゾスルフロンを含む農薬の総使用回数
移植水稲	水田一年生雑草及び マツバイ ホタルイ ウリカワ ミズガヤツリ (北海道を除く) ヘラオモダカ (北海道、東北) ヒルムシロ セリ	移植後5日～ ノビエ3葉期 ただし、 移植後30日まで	砂壤土 ～ 埴土	1kg/10a	1回	湛水 散布	全域(北海道を除く)の普通期及び早期栽培地帯	2回以内
			壤土～ 埴土				北海道	

3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

①分析対象の化合物

・メタゾスルフロン

②分析法の概要

試料を水で膨潤した後、アセトニトリルで抽出する。グラファイトカーボンカラム及び酸性アルミナカラムで精製し、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計(LC-MS/MS)で定量する。

定量限界 メタゾスルフロン : 0.01ppm

(2) 作物残留試験結果

国内で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙1を参照。

4. ADIの評価

食品安全基本法(平成15年法律第48号)第24条第1項第1号の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたメタゾスルフロンに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量 : 2.75 mg/kg 体重/day

(動物種) ラット

(投与方法) 経口投与(混餌)

(試験の種類) 慢性毒性/発がん性併合試験のうちの慢性毒性試験

(期間) 12 か月

安全係数：100

ADI：0.027 mg/kg 体重/day

発がん性試験において、ラット15,000 ppm 投与群の雌で子宮内膜腺癌（6/50 例）が有意に増加したが、遺伝毒性は認められなかったことから、その発生機序は遺伝毒性メカニズムによるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

5. 諸外国における状況

JMPRにおける毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、欧州連合（EU）、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、いずれの国及び地域においても基準値が設定されていない。

6. 基準値案

(1) 残留の規制対象

メタゾスルフロンとする。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においても、農産物中の暴露評価対象物質としてメタゾスルフロン（親化合物のみ）を設定している。

(2) 基準値案

別紙2のとおりである。

(3) 暴露評価

各食品について基準値案の上限までメタゾスルフロンが残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1日当たり摂取する農薬の量（理論最大1日摂取量（TMDI））のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙3参照。

なお、本暴露評価は、各食品分類において、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

	TMDI/ADI (%) ^{注)}
国民平均	0.6
幼小児（1～6歳）	1.1
妊婦	0.5
高齢者（65歳以上）	0.6

注) TMDI 試算は、基準値案×各食品の平均摂取量の総和として計算している。

メタゾスルフロン 作物残留試験一覧表

農作物	試験 圃場数	試験条件				最大残留量 ^{注)} (ppm)
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
水稻 (玄米)	2	1.0%粒剤	1kg/10a 湛水散布	2回	103日	圃場A: <0.01
					81日	圃場B: <0.01

注) 最大残留量: 当該農薬の申請の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験(いわゆる最大使用条件下の作物残留試験)を複数の圃場で実施し、それぞれの試験から得られた残留量。(参考:平成10年8月7日付「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に係る意見具申」)

表中、最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付しているが、経時的に測定されたデータがある場合において、収穫までの期間が最短の場合にのみ最大残留量が得られるとは限らないため、最大使用条件以外で最大残留量が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について()内に記載した。

農薬名 メタゾスルフロン

(別紙2)

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
米(玄米をいう。)	0.05		申			<0.01,<0.01

「登録有無」の欄に「申」の記載があるものは、農薬の登録申請等の基準値設定依頼がなされたものであることを示している。

(別紙3)

メタゾスルフロン推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
米 (玄米をいう。)	0.05	9.3	4.9	7.0	9.4
計		9.3	4.9	7.0	9.4
ADI比 (%)		0.6	1.1	0.5	0.6

TMDI : 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

(参考)

これまでの経緯

- 平成22年11月24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：水稻）
- 平成22年12月10日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
- 平成24年 1月26日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
- 平成24年 3月 8日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
- 平成24年 3月19日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

- 石井 里枝 埼玉県衛生研究所水・食品担当専門研究員
- 大野 泰雄 国立医薬品食品衛生研究所長
- 尾崎 博 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授
- 斉藤 貢一 星薬科大学薬品分析化学教室准教授
- 佐藤 清 財団法人残留農薬研究所理事・化学部長
- 高橋 美幸 農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員
- 永山 敏廣 東京都健康安全研究センター食品化学部長
- 廣野 育生 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
- 松田 りえ子 国立医薬品食品衛生研究所食品部長
- 宮井 俊一 社団法人日本植物防疫協会技術顧問
- 山内 明子 日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長
- 由田 克士 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
- 吉成 浩一 東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野准教授
- 鰐淵 英機 大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授

(○：部会長)

答申(案)

メタノスルフロ

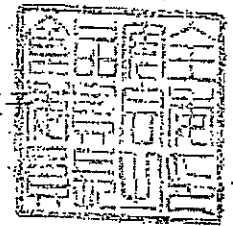
食品名	残留基準値 ppm
米(玄米をいう。)	0.05



府 食 第 80 号
平成 24 年 1 月 26 日

厚生労働大臣
小宮山 洋子 殿

食品安全委員会
委員長 小泉 直



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 22 年 12 月 10 日付け厚生労働省発食安 1210 第 3 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたメタゾスルフロンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添 1 のとおりです。

また、本件に関して行った国民からの意見・情報の募集において、貴省に関連する意見・情報が別添 2 のとおり寄せられましたので、お伝えします。

記

メタゾスルフロンの一日摂取許容量を 0.027 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

メタゾスルフロン

2012年1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.....	7
II. 安全性に係る試験の概要.....	8
1. 動物体内運命試験.....	8
(1) ラット.....	8
(2) イヌ.....	13
2. 植物体内運命試験.....	15
3. 土壌中運命試験.....	16
(1) 好氣的湛水土壌中運命試験.....	16
(2) 土壌吸脱着試験.....	17
(3) 土壌吸脱着試験(分解物K).....	17
4. 水中運命試験.....	17
(1) 加水分解試験.....	17
(2) 水中光分解試験.....	18
5. 土壌残留試験.....	19
6. 作物残留試験.....	19
7. 一般薬理試験.....	20
8. 急性毒性試験.....	20
(1) 急性毒性試験(ラット).....	20
(2) 急性神経毒性試験(ラット).....	21
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	22
10. 亜急性毒性試験.....	22
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット).....	22
(2) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)①.....	23

(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)②	24
(4) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)	24
(5) 21日間亜急性経皮毒性試験(ラット)	25
1.1. 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) 1年間慢性毒性/2年間発がん性併合試験(ラット)	25
(3) 18か月間発がん性試験(マウス)	27
1.2. 生殖発生毒性試験	28
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	28
(2) 発生毒性試験(ラット)	29
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	30
1.3. 遺伝毒性試験	30
(1) 遺伝毒性試験(原体)	30
(2) 遺伝毒性試験(代謝物及び原体混在物)	31
1.4. その他の試験	31
(1) エストロゲン受容体結合能試験	31
(2) ラットを用いた子宮肥大試験(エストロゲン作用)	32
(3) ラットを用いた子宮肥大試験(抗エストロゲン作用)	32
(4) ラットを用いたハーシュバーガー試験(アンドロゲン作用)	32
(5) ラットを用いたハーシュバーガー試験(抗アンドロゲン作用)	32
(6) ラットを用いた28日間反復投与によるホルモン測定試験	32
III. 食品健康影響評価	34
・別紙1: 代謝物/分解物略称	38
・別紙2: 検査値等略称	39
・別紙3: 作物残留試験成績	41
・参照	42

<審議の経緯>

- 2010年 11月 24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：水稲）
- 2010年 12月 10日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安 1210 第3号）、関係書類の接受（参照 1～53）
- 2010年 12月 16日 第360回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2011年 7月 6日 第8回農薬専門調査会評価第三部会
- 2011年 10月 21日 第77回農薬専門調査会幹事会
- 2011年 11月 24日 第408回食品安全委員会（報告）
- 2011年 11月 24日 から12月23日まで 国民からの御意見・情報の募集
- 2012年 1月 13日 第79回農薬専門調査会幹事会
- 2012年 1月 23日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2012年 1月 26日 第416回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

<食品安全委員会委員名簿>

- | (2011年1月6日まで) | (2011年1月7日から) |
|---------------|---------------|
| 小泉直子（委員長） | 小泉直子（委員長） |
| 見上 彪（委員長代理*） | 熊谷 進（委員長代理*） |
| 長尾 拓 | 長尾 拓 |
| 野村一正 | 野村一正 |
| 畑江敬子 | 畑江敬子 |
| 廣瀬雅雄 | 廣瀬雅雄 |
| 村田容常 | 村田容常 |

*：2009年7月9日から

*：2011年1月13日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2010年4月1日から)

- | | | |
|-----------|-------|--------|
| 納屋聖人（座長） | 佐々木有 | 平塚 明 |
| 林 真（座長代理） | 代田眞理子 | 福井義浩 |
| 相磯成敏 | 高木篤也 | 藤本成明 |
| 赤池昭紀 | 玉井郁巳 | 細川正清 |
| 浅野 哲** | 田村廣人 | 堀本政夫 |
| 石井康雄 | 津田修治 | 本間正充 |
| 泉 啓介 | 津田洋幸 | 増村健一** |
| 上路雅子 | 長尾哲二 | 松本清司 |

白井健二
太田敏博
小澤正吾
川合是彰
川口博明
桑形麻樹子***
小林裕子
三枝順三

永田 清
長野嘉介*
西川秋佳
布柴達男
根岸友恵
根本信雄
八田稔久

柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦
吉田 緑
若栗 忍

*: 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

*** : 2011年6月28日から

要 約

スルホニルウレア系除草剤である「メタゾスルフロン」(CAS No. 868680-84-6)について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット及びイヌ)、植物体内運命(水稻)、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)、遺伝毒性等の試験成績である。

試験結果から、メタゾスルフロン投与による影響は、主に体重(増加抑制)、血液(貧血)及び肝臓(肝細胞肥大等)に認められた。神経毒性、繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。ラット発生毒性試験において、母動物に毒性の認められる用量で胎児体重低下、骨格変異、骨化遅延の発生頻度増加等が認められたが、ウサギでは胎児に毒性所見は認められなかったことから、催奇形性はないと考えられた。

発がん性試験では雌ラットで子宮内膜腺癌の発生頻度が増加したが、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、ラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験の2.75 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.027 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

除草剤

2. 有効成分の一般名

和名：メタゾスルフロン

英名：metazosulfuron (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：1-(3-クロロ-1-メチル-4-[(5RS)-5,6-ジヒドロ-5-メチル-1,4,2-ジオキサジン-3-イル]ピラゾール-5-イルスルホニル)-3-(4,6-ジメトキシピリミジン-2-イル)尿素

英名：1-(3-chloro-1-methyl-4-[(5RS)-5,6-dihydro-5-methyl-1,4,2-dioxazin-3-yl]pyrazol-5-ylsulfonyl)-3-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)urea

CAS (No. 868680-84-6)

和名：3-クロロ-4-(5,6-ジヒドロ-5-メチル-1,4,2-ジオキサジン-3-イル)-N-[(4,6-ジメトキシ-2-ピリミジニル)アミノ]カルボニル]-1-メチル-1*H*ピラゾール-5-スルホンアミド

英名：3-chloro-4-(5,6-dihydro-5-methyl-1,4,2-dioxazin-3-yl)-N-[(4,6-dimethoxy-2-pyrimidinyl)aminocarbonyl]-1-methyl-1*H*pyrazole-5-sulfonamide

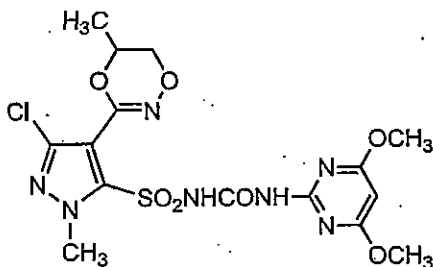
4. 分子式

C₁₅H₁₈ClN₇O₇S

5. 分子量

475.86

6. 構造式



7. 開発の経緯

メタゾスルフロンは、2004年に日産化学工業(株)によって創製されたスルホニルウレア系の水稲用除草剤であり、水田一年生雑草及び多年生雑草を同時に防除する。作用機構は分枝アミノ酸合成の鍵酵素であるアセト乳酸合成酵素(ALS)阻害により雑草を枯死させると考えられている。今回、農薬取締法に基づく登録申請(新規:水稲)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、メタゾスルフロンのピラゾール環の 4 位の炭素を ^{14}C で標識したもの (以下「[pyr- ^{14}C]メタゾスルフロン」という。)、ピリミジン環の 5 位の炭素を ^{14}C で標識したもの (以下「[pym- ^{14}C]メタゾスルフロン」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メタゾスルフロンの濃度に換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット

① 吸収

a. 血中濃度推移

Wistar ラット (一群雌雄各 12 匹) に、[pyr- ^{14}C]メタゾスルフロン又は [pym- ^{14}C]メタゾスルフロンを 10 mg/kg 体重 (以下 [1] において「低用量」という。) 又は 1,000 mg/kg 体重 (以下 [1. (1)] において「高用量」という。) で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

全血及び血漿中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

低用量群において $T_{1/2}$ は、[pym- ^{14}C]メタゾスルフロン投与の方が [pyr- ^{14}C]メタゾスルフロン投与よりも約 3 倍高い値を示したが、高用量群では差はなかった。高用量群では、 T_{max} は 4 時間と遅くなった。(参照 2)

表 1 全血及び血漿中薬物動態学的パラメータ

標識体		[pyr- ^{14}C]メタゾスルフロン				[pym- ^{14}C]メタゾスルフロン			
		10		1,000		10		1,000	
投与量 (mg/kg 体重)									
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
全血	T_{max} (時間)	1	1	4	4	1	1	4	4
	C_{max} ($\mu\text{g/g}$)	4.9	7.0	586	676	6.5	5.7	595	815
	$T_{1/2}$ (時間) ¹⁾	2.4	2.9	12.2 ²⁾	11.7 ²⁾	8.6 ²⁾	10.2 ²⁾	10.6 ²⁾	9.3 ²⁾
	AUC(h · $\mu\text{g/g}$)	21.0	25.4	9,640	10,800	39.9	40.3	18,500	19,300
血漿	T_{max} (時間)	1	1	4	4	1	1	4	4
	C_{max} ($\mu\text{g/g}$)	8.2	12.2	781	898	11.2	10.5	777	1,040
	$T_{1/2}$ (時間) ¹⁾	2.2	3.9	14.6 ²⁾	13.2 ²⁾	6.6 ²⁾	6.9	10.5 ²⁾	9.1 ²⁾
	AUC(h · $\mu\text{g/g}$)	33.4	45.3	13,200	14,600	43.5	45.9	17,800	19,800

1): T_{max} から投与後 24 時間までのデータに基づいて算出

2): 各群の個別データのばらつきにより薬物動態解析のデータ処理で定義した許容範囲基準に適合せず

b. 吸収率

胆汁中排泄試験 [1. (1) ④b] より得られた胆汁及び尿中排泄率並びに肝臓及び

カーカス¹中残存率から投与後 48 時間の体内吸収率は、低用量群で 89~95%、高用量群で 83~87%と算出された。(参照 2)

② 分布

Wistar ラット (一群雌雄各 4~6 匹) に [pyr-¹⁴C]メタゾスルフロンの又は [pym-¹⁴C]メタゾスルフロンを低用量又は高用量で単回経口投与し、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 2 に示されている。

低用量群において、消化管及びその内容物のほか、肝臓及び腎臓中残留放射能濃度が血漿より高かったが、経時的に減少した。高用量群において、消化管及びその内容物を除き、臓器及び組織中残留放射能濃度は血漿より低い濃度で推移し、経時的に減少した。投与 120 時間後の組織内総残留率は両標識体とも 0.8% TAR 以下で、特定の臓器及び組織への残留傾向は認められなかった。(参照 2)

表 2 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	T _{max} 付近 ¹⁾	投与 120 時間後
[pyr- ¹⁴ C] メタゾス ルフロンの	10	雄	消化管(64.5)、肝臓(27.1)、精囊(12.5)、腎臓(5.92)、前立腺(5.30)、血漿(5.19)、全血(3.20)	腎臓(0.051)、骨(0.018)、肝臓(0.015)
		雌	消化管(82.8)、肝臓(42.3)、血漿(7.11)、腎臓(5.85)、全血(4.11)	腎臓(0.067)、肝臓(0.047)
	1,000	雄	消化管(5,650)、血漿(854)、全血(633)、肝臓(481)、肺(390)、副腎(375)、甲状腺(375)、腎臓(372)、心臓(362)、脳下垂体(349)、皮膚(324)	皮膚(2.03)、腎臓(1.65)、消化管(0.353)
		雌	消化管(7,120)、血漿(934)、全血(681)、肝臓(512)、腎臓(489)、肺(489)、甲状腺(425)、子宮(419)、心臓(417)、副腎(398)、脳下垂体(363)、卵巣(353)、脾臓(336)、皮膚(331)	消化管(3.40)、肝臓(3.38)、腎臓(2.66)
[pym- ¹⁴ C] メタゾス ルフロンの	10	雄		血球(0.205)、全血(0.097)、腎臓(0.093)、肝臓(0.060)、肺(0.032)、血漿(0.028)
		雌		血球(0.241)、腎臓(0.133)、全血(0.116)、甲状腺(0.098)、肝

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)。

標識体	投与量 (mg/kg体重)	性別	T _{max} 付近 ¹⁾	投与 120 時間後
				臓(0.097)、肺(0.050)、子宮(0.041)、脾臓(0.038)、血漿(0.037)、皮膚(0.036)
	1,000	雄		血球(113)、全血(47.4)、肺(11.5)、脾臓(9.99)、心臓(9.32)、皮膚(8.58)、腎臓(7.67)、血漿(7.52)、肝臓(6.72)
		雌		血球(120)、全血(53.7)、肺(16.1)、脳下垂体(12.1)、甲状腺(11.5)、血漿(10.6)、腎臓(8.82)、肝臓(8.20)、皮膚(7.8)、心臓(7.5)

1) : 10 mg/kg 体重投与群では投与 1 時間後、1,000mg/kg 体重投与群では投与 4 時間後
/: 測定せず

③ 代謝

尿及び糞中排泄試験[1. (1)④a.]で得られた尿及び糞、胆汁中排泄試験[1. (1)④b.]で得られた胆汁並びに体内分布試験 [1. (1)②] で得られた[pyr-¹⁴C]メタゾスルフロン投与による血漿及び肝臓を試料として T_{max} 時における代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞及び胆汁中代謝物は表 3 に示されている。

低用量群では、尿中への親化合物の排泄量は雄に比べて雌で顕著に多く、主要代謝物は親化合物の水酸化体 B 及び脱メチル体 D であった。糞中への親化合物の排泄量は僅かであり、主にピリミジン環が開裂した J、O のほか、尿中排泄物同様脱メチル体が認められた。胆汁中では親化合物は検出されず、主要代謝物は B のグルクロン酸抱合体 G であった。

高用量群では、尿、糞及び胆汁中の代謝物は、糞中でピリミジン環開裂体 J 及び O がほとんど検出されなかったことを除き低用量群と同様の傾向がみられたが、尿、糞及び胆汁中の親化合物は低用量群に比べて顕著に多かった。

血漿及び肝臓中では、残留放射能の大部分が親化合物であった。

主要代謝反応は、①ピリミジン環の 5 位の水酸化による B の生成及びそのグルクロン酸抱合体 G、②ピリミジン環メトキシ基の脱メチル化による D 及び E の生成、③ピリミジン環の開環による J 及びその加水分解体 O 及び K の生成と考えられた。ピリミジン環の開裂反応の割合は低用量の雄で投与量の 21.5%、雌で 16.5%、高用量の雄で 0.8%、雌で<0.1%であった。(参照 2、54)

表3 尿、糞及び胆汁における代謝物 (%TAR)

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料 (0-48h)	メタゾ スルフ ロン	代謝物
[pyr- ¹⁴ C] メタゾスルフ ロン	10	雄	尿	0.9	B(9.3)、D(6.3)、E(1.2)、G(0.4)
			糞	0.5	J(9.7)、O(9.2)、B(7.9)、D(3.2)、 E(3.5)、K(2.6)
			胆汁	ND	G(24.8)、D(1.3)
		雌	尿	16.7	B(11.7)、D(5.0)、E(0.9)、G(0.1)
			糞	0.6	O(9.0)、J(6.1)、D(3.1)、E(2.6)、 K(1.4)、B(1.2)
			胆汁	ND	G(19.9)、D(1.9)
	1,000	雄	尿	11.6	B(9.7)、G(5.3)、D(3.9)、E(0.9)
			糞	13.0	D(17.9)、B(16.5)
			胆汁	12.5	G(17.3)、D(9.0)
雌		尿	38.2	B(3.2)、D(2.6)、E(0.6)	
		糞	15.0	D(15.3)、B(1.3)	
		胆汁	13.0	D(8.9)、G(5.2)	
[pym- ¹⁴ C] メタゾスルフ ロン	10	雄	尿	1.1	B(6.6)、D(4.7)、G(3.0)、E(1.6)
			糞	5.0	J(9.3)、B(6.1)、D(2.8)、E(2.8)
		雌	尿	15.7	B(11.5)、D(5.2)、G(2.1)、E(0.7)
			糞	ND	J(6.8)、D(1.5)、E(1.4)
	1,000	雄	尿	14.9	B(8.4)、G(3.9)、D(2.2)
			糞	17.4	D(13.9)、B(6.2)
		雌	尿	34.6	B(3.9)、D(2.2)
			糞	22.3	D(12.6)、B(0.8)

ND : 検出されず

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

Wistar ラット (一群雌雄各 4 匹) に、[pyr-¹⁴C]メタゾスルフロン又は[pym-¹⁴C]メタゾスルフロンを低用量又は高用量で単回経口投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 120 時間の尿及び糞中排泄率は表 4 に示されている。

いずれの投与群においても、投与後 120 時間で 95%TAR 以上が尿糞中に排泄され、雌では雄より尿中排泄率の割合が高かった。排泄の速度及び経路に関して、投与量、標識位置の違いによる差は認められなかった。呼気への排泄は認められなかった。(参照 2)

表4 投与後120時間の尿及び糞中排泄率(%TAR)

標識体	[pyr- ¹⁴ C]メタゾスルフロンの				[pym- ¹⁴ C]メタゾスルフロンの			
	10 mg/kg 体重		1,000 mg/kg 体重		10 mg/kg 体重		1,000 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	31.3	45.6	37.5	51.7	27.2	46.1	35.7	44.6
糞	65.8	47.8	63.2	44.8	66.8	52.1	59.1	47.1
カーカス	0.06	0.22	ND	0.31	0.24	0.26	0.37	0.55
ケージ洗浄液	1.03	2.58	1.78	3.22	1.37	1.25	2.86	6.35

ND: 検出されず

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Wistar ラット (一群雌雄各 6 匹) に、[pyr-¹⁴C]メタゾスルフロンを低用量又は高用量で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

主な排泄経路は尿及び胆汁中であり、ほぼ 1:1 であったが、雄は胆汁、雌は尿中排泄が僅かに多い傾向がみられた。投与量による違いは認められなかった。糞中排泄は 6.1%TAR 未満であり、[pyr-¹⁴C]メタゾスルフロンのほとんどが吸収された。(参照 2)

表5 投与後48時間の胆汁、尿及び糞中排泄率(%TAR)

投与量	10 mg/kg 体重		1,000 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌
胆汁	50.7	38.6	59.2	38.8
尿	44.0	50.3	22.6	47.7
糞	1.93	3.25	4.43	6.04
肝臓	0.07	0.10	0.22	0.21
ケージ洗浄液	0.35	0.77	1.27	2.12
消化管	0.07	0.14	6.03	0.88
カーカス	0.05	ND	1.16	0.61
総計	97.2	93.2	94.9	96.4

ND: 検出されず

c. 腸肝循環試験

ラットにおける主排泄経路が胆汁であったため、腸肝循環試験が実施された。

胆管カニューレを挿入した Wistar ラット (雄 2 匹) に、[pym-¹⁴C]メタゾスルフロンを低用量で単回経口投与して、投与後 6 時間に排泄された胆汁を採取した。採取した胆汁を、別の胆管カニューレを挿入した Wistar ラット (雄 3 匹) の十二指腸に注入し、腸肝循環による再吸収が検討された。

腸肝循環試験時の胆汁、尿及び消化管中代謝物は表 6 に示されている。

十二指腸注入ラットにおける胆汁中排泄の結果から得られた胆汁中(12% TAR)、尿中、肝臓中及びカーカス中残存率を合計して、メタゾスルフロンの胆汁中排泄物の消化管からの再吸収率は23%と計算された。また、再吸収後の胆汁中代謝物はメタゾスルフロンの投与後の胆汁中代謝物と類似しており、主要代謝物はグルクロン酸抱合体 G であった。(参照 3)

表 6 腸肝循環試験時の胆汁、尿及び消化管中代謝物 (%TAR)

試料 試料採取 時期	胆汁		尿	消化管
	メタゾスルフロンの 投与時(0~6 h)	再吸収時 (0~24 h)	再吸収時 (0~24 h)	再吸収時 (0~24 h)
B	4.1	0.3	1.5	8.2
D	1.0	ND	0.1	2.8
G	18.0	9.9	1.9	2.2
K	1.6	0.7	0.2	2.8

ND: 検出されず

(2) イヌ

① 吸収

a. 血中濃度推移

ビーグル犬(一群雌雄各 2 匹)に [pyr-¹⁴C]メタゾスルフロンの又は [pym-¹⁴C]メタゾスルフロンの低用量で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。全血及び血漿中薬物動態学的パラメータは表 7 に示されている。

全血及び血漿中放射能の T_{max} は 1~2 時間、 $T_{1/2}$ は 4.6~6.6 時間であり、性差及び標識体間での差は認められなかった。(参照 4)

表 7 全血及び血漿中薬物動態学的パラメータ

標識体		[pyr- ¹⁴ C]メタゾスルフロンの		[pym- ¹⁴ C]メタゾスルフロンの	
性別		雄	雌	雄	雌
全血	T_{max} (時間)	1	1	2	2
	C_{max} ($\mu\text{g/g}$)	13	11	20	18
	$T_{1/2}$ (時間) ¹⁾	5.0	5.4	6.6	6.1
	AUC($\text{h} \cdot \mu\text{g/g}$)	53	67	88	95
血漿	T_{max} (時間)	1	1	2	2
	C_{max} ($\mu\text{g/g}$)	23	19	34	33
	$T_{1/2}$ (時間) ¹⁾	4.6	5.0	6.4	6.0
	AUC($\text{h} \cdot \mu\text{g/g}$)	79	102	144	167

1): T_{max} から投与 24 時間までのデータに基づいて算出

b. 吸収率

尿中排泄率からは 45%以上と推定された。また、糞中の代謝物分析の結果

[1. (2)④] から、検出された親化合物は未吸収分で、代謝物は胆汁中排泄由来であると仮定すると、体内吸収率は投与量の約 90%と推測された。(参照 4)

② 分布

ビーグル犬 (一群雌雄各 2 匹) に [pyr-¹⁴C]メタゾスルフロンの低用量で単回経口投与して、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 8 に示されている。

投与 120 時間後の臓器及び組織中残留放射能濃度は、[pyr-¹⁴C]メタゾスルフロンの投与で血漿よりも高い濃度の臓器が認められたものの、0.1 µg/g 未満であり、特定の臓器及び組織への残留傾向は認められなかった。(参照 4)

表 8 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

標識体	性別	投与 120 時間後
[pyr- ¹⁴ C]メタゾスルフロンの	雄	血球(0.060)、腎臓(0.047)、皮膚(0.044)、大腸内容物(0.047)、肝臓(0.035)、全血(0.025)、脾臓(0.016)、小腸内容物(0.014)、肺(0.009)、骨髄(0.008)、甲状腺(0.007)、血漿(0.006)
	雌	皮膚(0.066)、血球(0.048)、肝臓(0.032)、全血(0.024)、腎臓(0.023)、脾臓(0.019)、血漿(0.009)
[pym- ¹⁴ C]メタゾスルフロンの	雄	血球(0.057)、全血(0.049)、血漿(0.044)
	雌	血球(0.061)、全血(0.058)、血漿(0.056)

③ 代謝

尿及び糞中排泄試験[1. (2)④]で得られた尿及び糞 (投与後 48 時間)、並びに血中濃度推移試験[1. (2)①a.]で得られた血漿 (T_{max} 時) を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿及び糞中代謝物は表 9 に示されている。

尿中への親化合物の排泄量は他の代謝物と比べて顕著に多く、代謝物は B のみであった。糞中では親化合物以外に B 及び D が認められた。

血漿では、残留放射能の大部分が親化合物であった。

主要代謝反応は、①ピリミジン環の 5 位の水酸化による B の生成及び②ピリミジン環メトキシ基のモノ脱メチル化による D の生成と考えられた。(参照 4)

表 9 尿及び糞中代謝物 (%TAR)

標識体	[pyr- ¹⁴ C]メタゾスルフロンの				[pym- ¹⁴ C]メタゾスルフロンの			
	雄		雌		雄		雌	
性別	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
親化合物	54.2	5.7	38.2	11.9	65.2	5.5	43.8	10.1
B	1.2	8.6	1.3	11.3	0.5	4.2	1.1	10.6
D	ND	5.9	ND	8.3	ND	3.0	ND	5.4

ND: 検出されず

④ 排泄

ビーグル犬（一群雌雄各 2 匹）に[pyr-¹⁴C]メタゾスルフロン又は[pym-¹⁴C]メタゾスルフロンを低用量で単回経口投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 120 時間の尿及び糞中排泄率は表 10 に示されている。

いずれの投与群においても、投与後 120 時間で 91%TAR 以上が尿糞中に排泄された。標識体間で差は認められなかったが、雌雄間で尿糞排泄比率の差が認められた。（参照 4）

表 10 投与後 120 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

標識体	[pyr- ¹⁴ C]メタゾスルフロン		[pym- ¹⁴ C]メタゾスルフロン	
	雄	雌	雄	雌
尿	62.0	45.2	70.3	50.4
糞	28.3	45.2	18.2	33.7
ケージ洗浄	3.8	3.2	2.6	9.6

2. 植物体内運命試験

2 葉期にポットに移植した水稻（品種：日本晴）に[pyr-¹⁴C]メタゾスルフロン又は[pym-¹⁴C]メタゾスルフロンを 100 g ai/ha の用量で移植 8 日後（2.5 葉期）に 1 回田面水処理し、処理 86 日後に青刈り試料を、処理 120 日後に成熟した稲試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。また、代謝物同定の補足のため、移植 58 日後に 1,000 g ai/ha（通常施用量の 10 倍）で処理する区が設けられた。

[pyr-¹⁴C]メタゾスルフロン処理区の稲試料中の総残留放射能及び代謝物は表 11 に示されている。また、[pym-¹⁴C]メタゾスルフロン処理区の総残留放射能はいずれの試料でも低かったため（0.018～0.047 mg/kg）抽出画分の分析はなされなかったが、抽出残渣の割合が[pyr-¹⁴C]に比べかなり多かった。

処理放射能の大部分はわらに留まり、もみ殻及び玄米中への移行は僅かであった。親化合物はどの試料からも検出されなかった。主要代謝物は K であった。両標識化合物における総残留放射能の違いから未同定代謝物も含めピリミジン環を含む代謝生成物が少ないことが示唆された。抽出残渣の大部分は植物体構成成分に存在していた。

主要代謝経路は、スルホニルウレア結合の開裂による K の生成であり、このほか K のジオキサジン環の開裂による P や転位生成物 F が認められた。（参照 5、6）

表 11 稲試料中の総残留放射能 (mg/kg) 及び代謝物 (%TRR)

試料		青刈り	わら	もみ殻	玄米	
[pyr- ¹⁴ C]メタゾスルフロ ン	総残留放射能	0.072	0.224	0.067	0.012	
	抽出 画 分	メタゾスルフロ ン	ND	ND	ND	NA
		F	1.0	ND	ND	NA
		K	12.1	10.4	36.1	NA
		P	7.4	NA	NA	NA
		未同定代謝物	60.6	52.9	13.6	26.4
抽出残渣	18.9	24.5	48.0	73.6		

ND : 検出されず、NA : 分析せず

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的湛水土壌中運命試験

[pyr-¹⁴C]メタゾスルフロ
ン又は[pym-¹⁴C]メタゾスルフロ
ンを 0.3 mg/kg 乾土
(軽埴土) となるように混和処理し、好氣的湛水条件下、25℃の暗条件で 182
日間インキュベートして土壌中運命試験が実施された。

好氣的湛水土壌における放射能分布及び分解物は表 12 に示されている。

メタゾスルフロ
ンは速やかに土壌相に移行して急速に消失し大部分は結合残
留物となった。同定された化合物から推定される主な分解経路はスルホニルウレ
ア結合の開裂による K の生成又はジオキサジン環の開裂による I の生成、さらに、
両者からの P の生成であった。一部は CO₂ まで無機化されたが、その量は微量
であった。

メタゾスルフロ
ンの好氣的湛水土壌における推定半減期は、39.3 日と算出され
た。(参照 7、8、9)

メタゾスルフロ
ン及び代謝物 K について処理 35 日後にそれらの光学異性体比
率 (R/S) を計測し、それぞれ 55.2 : 44.8 及び 46.5 : 53.5 を得た。光学異性体
間の変換はなかったと判断した。

表 12 好氣的湛水土壌における放射能分布及び分解物 (%TRR)

標識体		[pyr- ¹⁴ C]メタゾスルフロ ン				[pym- ¹⁴ C]メタゾスルフロ ン			
処理後日数		0	7	28	182	0	7	28	182
メタゾスル フロ ン	水相	103.4	12.2	2.1	NA	106.6	10.6	1.1	NA
	土壌	NA	65.1	18.9	2.3	1.9	68.1	23.7	5.3
I	水相	ND	ND	ND	NA	ND	0.1	ND	NA
	土壌	NA	1.2	7.4	0.8	ND	3.1	7.3	2.5
K 又は Q*	水相	2.7	0.2	3.5	NA	0.9	ND	ND	NA
	土壌	NA	7.1	7.1	1.9	ND	2.2	1.3	ND
P	水相	ND	ND	0.5	NA	—	—	—	—
	土壌	NA	ND	0.2	6.1	—	—	—	—
その他	水相	0.1	ND	2.0	NA	0.3	ND	4.6	NA

	土壌	NA	0.2	3.0	4.0	ND	0.2	1.2	0.6
極性画分	水相	0.1	0.2	0.8	NA	0.3	0.3	0.6	NA
	土壌	NA	1.0	5.1	5.9	ND	1.6	6.4	6.5
揮発性物質 (¹⁴ CO ₂)	気相	NA	ND	ND	ND	NA	<0.05	0.9	4.0
土壌残渣	土壌	ND	16.9	51.2	76.5	ND	19.6	53.3	84.9
合計	全体	106.3	105.1	101.8	97.5	110.0	106.9	100.4	103.8

*: [pyr-¹⁴C]メタゾスルフロンはK, [pym-¹⁴C]メタゾスルフロンはQが生成する。

—: 該当なし

(2) 土壌吸脱着試験

[pyr-¹⁴C]メタゾスルフロンをを用いて、3種類の欧州土壌 [砂壤土 (イギリス)、壤質砂土 (ドイツ) 及び砂質埴壤土 (イギリス)] 及び1種類の国内土壌 [壤土 (埼玉)] における土壌吸脱着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 0.053~0.584 であり、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 3.11~29.6 であった。また、脱着係数 K_{des} は 0.042~0.630 であり、有機炭素含有率により補正した脱着係数 K_{desoc} は 2.46~25.1 であった。

(参照 10)

(3) 土壌吸脱着試験 (分解物 K)

分解物 K のピラゾール環の 4 位の炭素を ¹⁴C で標識したものをを用いて、3種類の欧州土壌 [砂壤土 (イギリス)、壤質砂土 (ドイツ) 及び砂質埴壤土 (イギリス)] 及び1種類の国内土壌 [壤土 (埼玉)] における土壌吸脱着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 0.073~0.752 であり、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 9.06~22.1 であった。また、脱着係数 K_{des} は 0.130~0.886 であり、有機炭素含有率により補正した脱着係数 K_{desoc} は 16.3~24.5 であった。

(参照 11)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

pH4 (フタル酸緩衝液)、pH7 (リン酸緩衝液) 及び pH9 (ホウ酸緩衝液) の各緩衝液に [pyr-¹⁴C]メタゾスルフロンの又は [pym-¹⁴C]メタゾスルフロンのを 10 mg/L となるように添加した後、25°C で 30 日間、暗条件下でインキュベートして加水分解試験が実施された。

各緩衝液中における分解物は表 13 に示されている。

主要分解物は K 及び Q で、いずれも経時的に増加した。そのほかに 10% TAR を超える分解物は認められなかった。

加水分解試験の 30 日後の pH4、7 及び 9 の緩衝液中のメタゾスルフロンの及び

K の R/S の比率は変化しなかった。

主要分解経路はスルホニルウレア結合の開裂であると考えられた。

分解速度は pH 依存性であり酸性条件下で速やかに分解した。

メタゾスルフロンの推定半減期は、pH4 で 17.0 日、pH7 で 196 日、pH9 で 209 日であった。(参照 12)

表 13 各緩衝液中における分解物 (%TAR)

pH		4		7		9	
処理後経過日数 (日)		15	30	15	30	15	30
[pyr- ¹⁴ C]メ タゾスルフロ ン	メタゾスルフロン	56.2	29.5	97.3	91.6	96.8	91.8
	K	46.1	73.1	5.5	10.4	5.4	9.5
	その他	<0.05	0.1	0.1	0.2	0.2	0.6
[pym- ¹⁴ C]メ タゾスルフロ ン	メタゾスルフロン	59.0	30.6	99.0	94.1	97.5	93.8
	Q	46.1	73.0	4.5	9.5	5.3	9.3
	その他	0.1	<0.05	0.2	<0.05	0.3	0.7

(2) 水中光分解試験

緩衝液 (pH7.0) 及び自然水 [河川水 (茨城)、pH8.1~8.4] に [pyr-¹⁴C]メタゾスルフロン又は [pym-¹⁴C]メタゾスルフロンを 10 mg/L となるように添加した後、25°C で 7 日間、キセノンランプ光 (光強度: 425 W/m²、波長範囲 300~800 nm) を照射して水中光分解試験が実施された。

各試験水中における分解物は表 14 に示されている。

10%TAR を超える主要分解物は確認されず、分解物 K が緩衝液中で 7 日後に 7.2% 検出された。そのほか、分解物 C、F、L、M 及び Q が検出されたが、3.5% 以下であった。分解物は緩衝液及び自然水において類似しており、スルホニルウレア結合の開裂、ジオキサジン環の開裂、スルホンアミドの還元的脱離及び転位反応が考えられた。

光照射 7 日後のメタゾスルフロン及び分解物 K の R/S の比率には変化がなかった。

緩衝液及び自然水における推定半減期は、それぞれ 50 及び 30 日であり、北緯 35° (東京)、春の太陽光下に換算すると、それぞれ 213 及び 131 日であった。

(参照 13)

表 14 各試験水中における分解物 (%TAR)

試験水		滅菌緩衝液		滅菌自然水	
照射日数		3	7	3	7
[pyr- ¹⁴ C]メタゾ スルフロン	メタゾスルフロン	96.5	89.8	93.7	82.7
	C	ND	0.4	0.3	0.4
	F	ND	ND	0.2	ND
	K	3.6	7.2	2.6	5.0
	L	ND	ND	<0.05	0.5
	M	ND	0.1	ND	ND
	その他	0.4	2.9	2.0 ¹⁾	11.5 ²⁾
	¹⁴ CO ₂	NA	0.1	NA	<0.05
[pym- ¹⁴ C]メダ ゾスルフロン	メタゾスルフロン	NA	91.9	NA	85.0
	C	NA	0.3	NA	0.7
	F	NA	0.1	NA	0.2
	Q	NA	3.0	NA	3.5
	その他	NA	4.4	NA	8.8 ³⁾
	¹⁴ CO ₂	NA	0.2	NA	0.6

NA : 分析せず、ND : 検出されず

1) : 未同定化合物 F11 (1.5%TAR) を含む、2) : F11 (9.3%TAR) を含む 6.8%TAR 以下の分解物の合計、3) : F11 (8.3%TAR) を含む

5. 土壌残留試験

火山灰・軽埴土（茨城）及び沖積・軽埴土（福岡）を用いて、メタゾスルフロン並びに分解物 K 及び Q 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 15 に示されている。（参照 14）

表 15 土壌残留試験成績

試験		濃度 ¹⁾	土壌	推定半減期 (日)	
				メタゾスルフロン	メタゾスルフロン+Q*
容器内試験	湛水状態	0.12 mg/kg	火山灰・軽埴土	12.6	16.4
			沖積・軽埴土	22.4	29.7
圃場試験	水田状態	120 g ai/ha	火山灰・軽埴土	10.9	13.0
			沖積・軽埴土	20.6	28.1

1) : 容器内試験では標準品、圃場試験では粒剤を使用

* : 親化合物+分解物の半減期の算出には土壌中生成率が高かった Q が選択された。

6. 作物残留試験

水稻を用いてメタゾスルフロン及び K を分析対象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。いずれの試料においても定量限界未満であつ

た。(参照 15)

7. 一般薬理試験

ラット及びイヌを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 16 に示されている。(参照 16)

表 16 一般薬理試験

試験項目	動物種	動物数 (匹/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 [Irwin 法]	SD ラット	雄 5	0、200、600、 2,000 (経口)	600	2,000	2,000 mg/kg 群で 眼瞼下垂(1/5 匹) 流涎(1/5 匹)いずれ も 24 時間後に回復
呼吸数、血圧 心拍数、心電 図	ビーグ ル犬	雄 3	0、125、500、 2,000 (経口)	2,000		影響なし 2,000 mg/kg 群で観 察終了後の投与翌日 に全例死亡

注) ラットの試験は溶媒に 1% MC 水溶液を用い、ビーグル犬にはカプセルで投与された。
-: 最小作用量は設定できなかった。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験 (ラット)

メタゾスルフロン原体の SD ラットを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 17 に示されている。(参照 17~19)

表 17 急性毒性試験概要

投与経路*	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口*	SD ラット雌 3 匹	/	> 2,000	流涎、呼吸数増加及び円背位 死亡例なし
経皮*	SD ラット 雌雄各 5 匹	> 2,000	> 2,000	塗布部位に軽度の紅斑 死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		呼吸数増加、円背位、立毛及び 被毛湿潤 死亡例なし
		> 5.05	> 5.05	

*: 1%MC 懸濁水溶液として用いた。/: 試験を実施せず

メタゾスルフロンの代謝物及び原体混在物を用いた急性毒性試験が実施された。各試験の概要は表 18 に示されている。(参照 20~22)

表 18 急性毒性試験概要

被験物質	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
代謝物 K	経口*	SD ラット 雌 3 匹	/	>2,000	不活発、腹臥位、一般状態悪化、立毛、眼瞼閉鎖(両眼)、振戦、呼吸数増加及び間欠性痙攣；不安定歩行、立毛及び腹臥位 2,000 mg/kg 体重投与群で死亡例
代謝物 Q	経口**	SD ラット 雌雄各 5 匹	2,810	702	鎮静化、衰弱、流涙、運動失調、鼻部や眼部の赤色化及び円背位 2,500 mg/kg 体重投与群の雄及び 625 mg/kg 体重以上投与群雌で死亡例
原体混在物 H	経口*	SD ラット 雌 3 匹	/	>2,000	症状及び死亡例なし

*：1%MC 懸濁水溶液として用いた。**：コーン油懸濁液として用いた。

/：試験を実施せず

(2) 急性神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた単回強制経口 (原体：0、125、500 及び 2,000 mg/kg 体重、溶媒：1%MC 懸濁水溶液) 投与による急性神経毒性試験が実施された。

結果は表 19 に示されている。

500 mg/kg 体重以上投与群の雄及び 2,000 mg/kg 体重投与群の雌で円背位、自発運動量の低下等の症状が認められた。125 mg/kg 体重以上投与群の雄では自発運動量の低下が認められたものの測定中 1 回であった。本試験における無毒性量は雄 125 mg/kg 体重、雌 500 mg/kg 体重であると考えられた。神経毒性は認められなかった。(参照 23)

表 19 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
2,000 mg/kg 体重		<ul style="list-style-type: none"> ・円背位、拳上歩行、立毛 ・警戒性の低下 ・自発運動量の低下
500 mg/kg 体重以上	<ul style="list-style-type: none"> ・円背位、拳上歩行、立毛 ・警戒性の低下 ・自発運動量の低下 	500 mg/kg 体重以下 毒性所見なし
125 mg/kg 体重	毒性所見なし	

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。メタゾスルフロンは眼に対して軽微な刺激性を示したが、皮膚刺激性は認められなかった。(参照 24、25)

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施された。結果は陰性であった。(参照 26)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、200、2,000、10,000 及び 20,000 ppm: 平均検体摂取量は表 20 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 20 ラット 90 日間亜急性毒性試験の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		200	2,000	10,000	20,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	14.9	150	780	1,600
	雌	17.9	165	932	1,950

各投与群で認められた毒性所見は表 21 に示されている。

2,000 及び 10,000 ppm 投与群の雌で Neu の減少が認められたが、個体値がすべて背景データの範囲内 ($0.42 \sim 1.47 \times 10^9/L$, 213 例) であったことから、毒性学的意義はないと考えられた。

本試験において、10,000 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制、小葉中心性肝細胞肥大等の所見が認められたので、無毒性量は雌雄で 2,000 ppm (雄 150 mg/kg 体重/日、雌 165 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 27)

表 21 ラット 90 日間亜急性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
20,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ Ht、Hb 及び RBC 増加、Eos 減少 ・ ALP の増加、T.Chol、TG 及びカルシウム低下 ・ 尿比重増加及び暗調化 	<ul style="list-style-type: none"> ・ Hb 増加、Neu 及び Eos 減少 ・ ALP の増加 ・ 尿蛋白の低下 ・ 髄質尿細管好塩基性化
10,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ Neu 減少 ・ ALT、AST、Glu、Cre、カリウム及び A/G 比増加、TP 低下 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ Ht 増加 ・ ALT、Glu 及びカリウム増加、T.Chol、カルシウム、TP 及び Alb 低下

	<ul style="list-style-type: none"> ・肺の泡沫肺胞マクロファージ増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・腎皮質尿細管好塩基性化 ・脾の髓外造血増加[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・肺の泡沫肺胞マクロファージ増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・腎皮質尿細管好塩基性化、髓質鈣質沈着 ・脾ヘモジデリン沈着増加[§]
2,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§：有意差はないが毒性所見と判断した。

(2) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ) ①

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いたカプセル経口 (原体：0、20、100 及び 500/300 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。高用量群では痙攣、散瞳、黄疸等の症状が認められ状態が悪化した (投与 5 日目に雄 1 例が切迫と殺) ため、投与 11 日目から用量を 300 mg/kg 体重/日に減じ、一部の動物 (雄 3 例及び雌 2 例) には休薬期間が設けられた。

各投与群で認められた毒性所見は表 22 に示されている。

本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で肝臓の炎症性細胞巣等の所見が認められたので、無毒性量は 20 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 28)

表 22 イヌ 90 日間亜急性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
500/300 mg/kg 体重/日*	<ul style="list-style-type: none"> ・切迫と殺 (全例) ** ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・Ht、Hb 及び RBC 減少 ・網状赤血球数及び MCV 増加 ・Neu 及び WBC 増加、PLT 減少、APTT 短縮 ・肝の炎症性細胞巣 (全例) 	<ul style="list-style-type: none"> ・切迫と殺 (1 例) ** ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・Ht、Hb、及び RBC 減少 ・網状赤血球数及び MCV 増加、赤血球大小不同症、大赤血球症 ・Neu 及び WBC 増加、PLT 減少、APTT 短縮 ・Alb、及び A/G 比低下 ・ナトリウム及び塩素低下 ・肝の炎症性細胞巣 (1 例)
100 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・肝比重量²及び補正重量³増加 ・肝の炎症性細胞巣 (1 例) 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝の炎症性細胞巣 (1 例)
20 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

*: 投与 11 日目より 300 mg/kg 体重/日に変更。従って 500/300 mg/kg 体重/日投与群の毒性所見は、当該用量のみの所見を示した。

**：状態の悪化により投与 5~45 日に切迫と殺された。

²体重比重量のことを比重量という (以下同じ)

³最終体重を基に補正された重量を補正重量という (以下同じ)

(3) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ) ②

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いたカプセル経口 (原体: 0、30、85 及び 250 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。

各投与群で認められた毒性所見は表 23 に示されている。

本試験において、85 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で肝臓の炎症性細胞巣、雌で肝及び脾臓の髄外造血が認められたので、無毒性量は雌雄ともに 30 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 29)

表 23 イヌ 90 日間亜急性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
250 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少[§] ・体重増加抑制 ・Alb、及び A/G 比低下 ・カルシウム低下 ・肝腫大 (2 例) ・肝炎症性細胞巣 (2 例) ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 (3 例) 	<ul style="list-style-type: none"> ・Ht、Hb、及び RBC 減少 ・尿比重及び尿たんぱく質低下 ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 (2 例)
85 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・T.Chol 低下 ・肝炎症性細胞巣 (1 例) 	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少[§] ・体重増加抑制 ・T.Chol、Alb、及び A/G 比低下 ・肝腫大 (各群 1 例) ・肝及び脾の髄外造血 (各群 1 例)
30 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

§: 有意差はないが毒性所見と判断した。

(4) 90日間亜急性神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、2,000、4,500 及び 10,000 ppm: 平均検体摂取量は表 24 参照) 投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 24 ラット 90 日間亜急性神経試験の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		2,000	4,500	10,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	136	308	692
	雌	153	365	775

FOB、肉眼的病理検査及び病理組織学的検査において検体投与に関する所見は認められなかった。

本試験において、4,500 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたので無毒性量は雌雄ともに 2,000 ppm (雄 136 mg/kg 体重/日、雌

153 mg/kg 体重/日) であると考えられた。神経毒性は認められなかった。(参照 30)

(5) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 6 匹) を用いた経皮 (原体: 0、100、300 及び 1,000 mg/kg/日) 投与による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

投与の影響による毒性は見られなかったことから無毒性量は雌雄ともに本試験の最高用量 1,000 mg/kg/日 であると判断された。(参照 31)

1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いたカプセル経口 (原体: 0、10、50、125 及び 250 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。250 mg/kg 体重投与群の雄では発熱、食欲不振、消瘦等の一般状態の悪化により投与 4~14 週に切迫と殺され、残りの生存個体は動物愛護の観点から試験継続の意義がないと判断され、投与 15 週に途中と殺された。

各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。

本試験において、50 mg/kg 体重/日以上投与群の雄でカルシウムの低下、雌で胆嚢嚢胞性過形成 (Cystic Hyperplasia) が認められたので、無毒性量は雌雄ともに 10 mg/kg 体重/日 であると考えられた。(参照 32、54)

表 25 イヌ 1 年間慢性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
250 mg/kg 体重/日	・切迫又は途中と殺 (全例) *	・切迫と殺 1 例 ・PLT の増加 ・ALT [§] 、AST 及び CK [§] 増加 ・尿比重低下 ・肝肥大
125 mg/kg 体重/日以上	・切迫と殺 1 例 (125 mg/kg 体重/日) ・ALP 増加、Alb、及び A/G 比の低下	・体重増加抑制 ・ALP 増加 [§] 及びカルシウム低下 ・肝及び腎の補正及び比重量増加
50 mg/kg 体重/日以上	・切迫と殺 1 例 (50 mg/kg 体重/日) ・カルシウム低下	・胆嚢嚢胞性過形成
10 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

* : 投与 15 週までに全例が切迫と殺又は途中と殺された。

§ : 有意差はないが毒性所見と判断した。

(2) 1 年間慢性毒性/2 年間発がん性併合試験 (ラット)

Wistar ラット (慢性毒性群: 一群雌雄各 20 匹; 52 週間暴露、発がん性群:

一群雌雄各 50 匹；104 週間暴露）を用いた混餌（原体：0、50、150（慢性毒性群のみ）、1,500、7,500（発がん性群のみ）、15,000 ppm：平均検体摂取量は表 26 参照）投与による 1 年間慢性毒性/2 年間発がん性併合試験が実施された。

表 26 1 年間慢性毒性試験/2 年間発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		50	150	1,500	7,500	15,000	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	慢性毒性群 (1-52 週)	雄	2.75	8.13	82.7	-	874
		雌	3.60	10.4	106	-	1,070
	発がん性群 (1-104 週)	雄	2.29	-	68.9	362	755
		雌	3.10	-	94.2	488	963

∴ 該当なし

各投与群で認められた慢性毒性群の毒性所見は表 27 に、発がん性群の毒性所見は表 28 及び表 29 に示されている。

発がん性群では 15,000 ppm 投与群の雌で子宮内膜腺癌（6/50 例）が有意に増加した。

本試験において慢性毒性試験の 150 ppm 以上投与群の雄で泡沫肺胞マクロファージの増加が、雌で尿量低下及び比重増加が認められたので、無毒性量は雌雄ともに 50 ppm（雄 2.75 mg/kg 体重/日、雌 3.60 mg/kg 体重/日）と考えられた。（参照 33）

表 27 1 年間慢性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
15,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・Hb、Ht、RBC、MCH、MCHC 増加、網状赤血球数減少 ・Lym、Baso、大型非染色球数及び WBC 増加 ・ALT、AST、Ure、Cre、無機リン及び A/G 比増加、Glu、T. Chol 及び TP 低下 ・尿量低下、比重増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・門脈域炎症 ・脾-髓外造血亢進 ・脾へモジデリン沈着 ・腸間膜リンパ節・洞赤血球増加/赤血球食食 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・Hb、MCHC 増加、網状赤血球数及び PLT 減少 ・Lym、Baso、Neu、Mon 及び WBC 増加 ・ALT、AST、Cre、カリウムの増加、T.Chol、TG、TP、Alb の低下 ・尿蛋白増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・門脈域炎症 ・胆管過形成 ・尿細管色素沈着 ・肝マクロファージ色素沈着 ・脾へモジデリン沈着
1,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・TG 低下 	<ul style="list-style-type: none"> ・APTT 延長 ・カルシウム低下 ・尿 pH 増加
150 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・泡沫肺胞マクロファージ増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・尿量低下及び比重増加

50 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし
--------	--------	--------

表 28 2年間発がん性試験（ラット）で認められた毒性所見
（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
15,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ Lym 増加 ・ 胆管過形成 ・ 肝マクロファージ色素沈着 ・ 網膜外顆粒層消失 ・ 脂肪組織・空胞大小不同[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・ Lym 増加 ・ 泡沫肺胞マクロファージ増加 ・ 胆管のう胞 ・ 胆管過形成 ・ 脾へモジデリン沈着 ・ 腸間膜リンパ節・洞赤血球増加/赤血球貪食 ・ 卵巣セルトリ細胞様・間質過形成 ・ 脂肪組織・褐色脂肪集簇[§]
7,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 門脈域炎症 ・ 脾へモジデリン沈着 ・ 坐骨神経線維変性 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ 門脈域炎症 ・ 肝マクロファージ色素沈着 ・ 尿細管色素沈着 ・ 下顎リンパ節へモジデリン沈着 ・ 脂肪組織空胞大小不同[§] ・ 坐骨神経線維変性 ・ 卵巣嚢胞
1,500 ppm 以上	1,500 ppm 以下毒性所見なし	
50 ppm		・ 小葉中心性肝細胞肥大 毒性所見なし

§：有意差はなかったが投与の影響と判断した。

表 29 子宮内膜腺腫及び子宮内膜腺癌の発生頻度

投与量 (ppm)	0	50	1,500	7,500	15,000
検査動物数 (全動物)	50	50	50	50	50
子宮内膜腺腫	0	2	0	0	0
子宮内膜腺癌	0	2	1	1	6 ^{**}

Peto 検定：*：p<0.05

Fisher 検定：#：p<0.05

(3) 18 か月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 51 匹）を用いた混餌（原体：0、80、800、4,000 及び 8,000 ppm：平均検体摂取量は表 30 参照）投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 30 マウス 18 か月間発がん性試験の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		80	800	4,000	8,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	9.89	89.1	475	948
	雌	11.5	104	564	1,170

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、800 ppm 投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大等、雌で肝マクロファージ内色素沈着が認められたので、無毒性量は雌雄とも 80 ppm (雄: 9.89 mg/kg 体重/日、雌: 11.5 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 34)

表 31 マウス 18 か月間発がん性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
8,000 ppm	・肝絶対及び比重量増加	
4,000 ppm 以上	・体重増加抑制 ・肝マクロファージ色素沈着	・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大
800 ppm 以上	・小葉中心性肝細胞肥大、肝細胞空胞化	・肝マクロファージ色素沈着 [§]
80 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§: 4,000 ppm 投与群で有意差はなかったが投与の影響と判断した。

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

Wistar ラット (P 世代: 一群雌雄各 28 匹、F₁ 及び F₂ 世代: 一群雌雄各 24 匹) を用いた混餌 (原体: 0、150、500、1,500 及び 3,000 ppm: 平均検体摂取量は表 32 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 32 2 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)			150	500	1,500	3,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	11	37	112	223
		雌	12	42	128	247
	F ₁ 世代	雄	14	47	141	287
		雌	15	49	145	300

*: F₂ 世代は性成熟まで

各投与群で認められた毒性所見は表 33 に示されている。

500 ppm 以上投与群の F₁ 雌及び 1,500 ppm 以上投与群の F₂ 雌において、膈開口の早期化が認められた。500 ppm 以上投与群の F₁ 雌の変化は、F₂ 雌で同様の変化がなく世代間で再現性を欠くことと、F₁ 及び F₂ 世代開口日が背景データ (32~35 日) の範囲内にあったことから、検体投与の影響ではないと考えられ

た。

3,000 ppm 投与群 F₁ 雄及び F₂ 雌で、生後 1 日の肛門・生殖結節間距離に僅かな影響 (F₁ 雄：延長、F₂ 雌：短縮) が認められたが、各世代では片性の影響であり、また世代間で再現性を欠くことから、投与による影響とは考えられなかった。

本試験において、親動物では 500 ppm 以上投与群の雄で肝絶対及び比重量増加、1,500 ppm 投与群の雌で体重増加抑制が認められ、児動物では 3,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は、親動物の雄で 150 ppm (P 雄：11 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：14 mg/kg 体重/日)、雌で 500 ppm (P 雌：42 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：49 mg/kg 体重/日) であり、児動物の雌雄で 1,500 ppm (P 雄：112 mg/kg 体重/日、P 雌：128 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：141 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：145 mg/kg 体重/日) であると判断された。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 35)

(膈開口の早期化に関するメカニズム試験は[14. (1)~(6)]参照)

表 33 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	3,000 ppm		・体重増加抑制	・子宮 (卵管を含む) 絶対及び比重量増加
	1,500 ppm 以上	・体重増加抑制	・体重増加抑制	1,500 ppm 以下で毒性所見なし
	500 ppm 以上	・肝絶対及び比重量増加	500 ppm 以下 毒性所見なし	500 ppm 以下 毒性所見なし
	150 ppm	毒性所見なし		
児動物	3,000 ppm	・体重増加抑制		
	1,500 ppm 以下	毒性所見なし		

(2) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 22 匹) の妊娠 6~19 日に強制経口 (原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：1%MC 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/日以上投与群において体重増加量、摂餌量の減少、1,000 mg/kg 体重/日投与群において体重増加量、摂餌量、子宮重量及び胎盤重量の減少が認められた。胎児では 300 mg/kg 体重/日群で体重低下傾向 (有意差なし) と、低体重に関連した骨化への影響 (骨格変異、骨化遅延) が認められた。1,000 mg/kg 体重/日投与群では低体重、皮膚の光沢、内臓変異、骨格変異、骨化

遅延の発現増加が認められた。同群では少数例の胎児で心臓・大動脈の異常（心臓異常回転、右大動脈弓、心室中隔欠損）、頸肋の発生頻度増加、肋骨の肥厚・結節及び骨化遅延（頭蓋骨、胸椎、胸骨分節等）が認められ、検体投与の影響と推察された。本試験における無毒性量は、親動物及び胎児ともに 100 mg/kg 体重/日と考えられた。（参照 36）

(3) 発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 24 匹）の妊娠 6～28 日に強制経口（原体：0、20、40、80 及び 160 mg/kg 体重/日、溶媒：1%MC 水溶液）投与して発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物では 160 mg/kg 体重/日投与群で飲水量及び排糞量の減少、体重及び摂餌量の減少並びに流産及び早産（妊娠後期）が認められ、胎児では投与に関連した毒性は認められなかったため、無毒性量は母動物で 80 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 160 mg/kg 体重/日であると判断された。催奇形性は認められなかった。（参照 37）

13. 遺伝毒性試験

(1) 遺伝毒性試験（原体）

メタゾスルフロンの、細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験、マウスの骨髄細胞を用いた小核試験及びラットを用いた肝臓及び子宮におけるコメットアッセイが実施された。結果は表 34 に示されておりすべて陰性であったことからメタゾスルフロンの遺伝毒性はないと考えられた。（参照 38～41）

表 34 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)	5～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	ヒトリンパ球	560-4,760 µg/ml	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス骨髄細胞 (一群雄 6 匹)	0、500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重 (2 回強制経口投与)	陰性
	コメットアッセイ	ラット：肝臓及び子宮 (一群雌 5 匹)	0、500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重 (2 回強制経口投与)	陰性

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

(2) 遺伝毒性試験（代謝物及び原体混在物）

メタゾスルフロンの代謝物及び原体混在物を用いた遺伝毒性試験が実施された。結果は表 35 に示されておりすべて陰性であったことからメタゾスルフロンの代謝物及び原体混在物に遺伝毒性はないと考えられた。（参照 42～46）

表 35 遺伝毒性試験結果概要（代謝物及び原体混在物）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	原体混在物 H	復帰突然変異試験 <i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	5～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	代謝物 K	復帰突然変異試験 <i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	5～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	代謝物 Q	復帰突然変異試験 <i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	313～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
in vivo	原体混在物 H	小核試験 ICR マウス骨髄細胞 (一群雄 6 匹)	0、500、1,000、2,000 mg/kg 体重 (2 回強制経口投与)	陰性
	代謝物 K	小核試験 ICR マウス骨髄細胞 (一群雄 6 匹)	0、500、1,000、2,000 mg/kg 体重 (2 回強制経口投与)	陰性

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

14. その他の試験

ラットを用いた 2 世代繁殖試験において、F₁ 及び F₂ 雌動物で膈開口の早期化が認められたため、機序確認を目的として以下の試験が実施された。

(1) エストロゲン受容体結合能試験

in vitro におけるヒト由来エストロゲン受容体α (ERα) 及びβ (ERβ) への結

合能の有無を確認する目的で、メタゾスルフロンを 2.88、8.65、25.9、77.8、233、700 及び 2,100 μM (DMSO 溶液) で処理し、試験が実施された。

本試験において、本剤はいずれの用量においても $\text{ER}\alpha$ 及び β への結合能を示さず、*in vitro* においてエストロゲン受容体への結合能を有しないものと考えられた。(参照 47)

(2) ラットを用いた子宮肥大試験 (エストロゲン作用)

エストロゲン作用の有無を確認する目的で、Wistar Hannover GALAS (一群雌 6 匹 (卵巣摘出成熟動物)) に 3 日間強制経口 (原体: 0、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日) 投与し、試験が実施された。

本試験において、子宮及び膣の検査項目に著変は認められず、エストロゲン作用はないと考えられた。(参照 48)

(3) ラットを用いた子宮肥大試験 (抗エストロゲン作用)

抗エストロゲン作用の有無を確認する目的で、Wistar Hannover GALAS (一群雌 6 匹 (卵巣摘出成熟動物)) に 3 日間強制経口 (原体: 0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日) 投与後、エチニルエストラジオールを 0.6 mg/kg 体重/日で 3 日間皮下投与し、試験が実施された。

本試験において、子宮及び膣の検査項目に抑制作用は認められず、抗エストロゲン作用はないと考えられた。(参照 49)

(4) ラットを用いたハーシュバーガー試験 (アンドロゲン作用)

アンドロゲン作用の有無を確認する目的で、Wistar Hannover GALAS (一群雄 6 匹 (精巣及び精巣上体摘出成熟動物)) に 10 日間強制経口 (原体: 0、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日) 投与し、試験が実施された。

本試験において、いずれの副生殖腺にも検体投与の影響は認められず、アンドロゲン作用はないと考えられた。(参照 50)

(5) ラットを用いたハーシュバーガー試験 (抗アンドロゲン作用)

抗アンドロゲン作用の有無を確認する目的で、Wistar Hannover GALAS (一群雄 6 匹 (精巣及び精巣上体摘出成熟動物)) に 10 日間強制経口 (原体: 0、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日) 投与後、テストステロンプロピオネイトを 0.4 mg/kg 体重/日で 10 日間皮下投与し、試験が実施された。

本試験において、いずれの副生殖腺にも検体投与の影響は認められず、抗アンドロゲン作用はないと考えられた。(参照 51)

(6) ラットを用いた 28 日間反復投与によるホルモン測定試験

性ホルモンへの影響の有無を確認する目的で、Wistar Hannover GALAS ラッ

ト（一群雌 10 匹）を用いた混餌（原体：0、150 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は 0、14.0、267 mg/kg 体重/日）投与試験が実施された。

本試験において、エストラジオール、プロゲステロン、FSH、LH、プロラクチンに対する影響は認められなかった。（参照 52）

以上より、ラット 2 世代繁殖試験において雌で膣開口早期化が認められたが、雌雄動物に繁殖への影響は認められないこと、また本剤に直接的性ホルモン様作用、ホルモンに対する影響は認められなかった。これらのことから、膣開口早期化については毒性学的意義は低いと判断された。

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「メタゾスルフロン」の食品健康影響評価を実施した。

¹⁴Cで標識したメタゾスルフロンのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたメタゾスルフロンの投与後48時間における吸収率は83~95%、低用量では血中放射能濃度の T_{max} は1時間、 $T_{1/2}$ は2.2~6.9時間であった。 T_{max} 以降、臓器及び組織中残留放射能濃度は経時的に減少し、残留傾向は認められなかった。排泄は速やかであり、投与後120時間で95%TAR以上が尿糞中へ排泄された。尿中の主要代謝物は用量にかかわらず雌雄に顕著に差がみられ、雌では親化合物及び水酸化体Bが主であったが、雄では低用量では親化合物はほとんど見られずBが主要代謝物であり、ほかに脱メチル体Dが認められた。糞中代謝物は雌雄間に差はなく、低用量では主にJ及びOが認められ親化合物はほとんど見られなかった一方、高用量ではJ及びOは認められなかった。尿糞中ともに高用量での親化合物は低用量に比べて顕著に多かった。

¹⁴Cで標識したメタゾスルフロンのイヌを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたメタゾスルフロンの吸収率は約90%と推測された。血中放射能濃度の T_{max} は1~2時間、 $T_{1/2}$ は4.6~6.4時間であった。特定の臓器及び組織への残留傾向は認められず、排泄は速やかであり、投与後120時間で91%TAR以上が尿糞中へ排泄された。尿及び血漿中の主要化合物は親化合物、糞中では親化合物及びBであった。

¹⁴Cで標識したメタゾスルフロンの稲を用いた植物体内運命試験の結果、田面水処理されたメタゾスルフロンの大部分はわらに留まり、玄米中への移行は僅かであった。親化合物はどの試料からも検出されず、主要代謝物はK(10.4~36.1%TRR)であった。

メタゾスルフロン及び代謝物Kを分析対象化合物とした水稻における作物残留試験の結果、玄米中のメタゾスルフロン及び代謝物の残留値はいずれも定量限界未満であった。

各種毒性試験結果から、メタゾスルフロン投与による影響は、主に体重(増加抑制)、血液(貧血)及び肝臓(肝細胞肥大等)に認められた。神経毒性、繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。ラット発生毒性試験において、母動物に毒性の認められる用量で胎児体重低下、骨格変異、骨化遅延の発生頻度増加等が認められたが、ウサギでは胎児に毒性所見は認められなかったことから、催奇形性はないと考えられた。

発がん性試験において、15,000 ppm投与群の雌で子宮内膜腺癌(6/50例)が有意に増加したが、遺伝毒性は認められなかったことから、その発生機序は遺伝毒性メカニズムによるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をメタゾスルフロン(親化合物

のみ) 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 36 に示されている。

表 36 各試験における無毒性量及び最小毒性量

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
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	0、200、2,000、 10,000、20,000 ppm	雄：150 雌：165	雄：780 雌：932	雌雄：体重増加 抑制；肺・肝・ 脾・腎における 病理変化等
		雄：0、14.9、150、 780、1,596 雌：0、17.9、105、 932、1,950			
ラット	90 日間 亜急性神 経毒性試 験	0、2,000、4,500、 10,000 ppm	雄：136 雌：153	雄：308 雌：365	雌雄：体重増加 抑制；摂餌量減 少 (神経毒性は認 められない)
		雄：0、136、308、 692 雌：0、153、365、 775			
ラット	1 年間慢 性毒性/2 年間発が ん性併合 試験	(1 年間慢性毒性 試験群) 0、50、150、 1,500、15,000 ppm	(1 年間慢性毒性 試験群) 雄：2.75 雌：3.60	(1 年間慢性毒性 試験群) 雄：8.13 雌：10.4	(1 年間慢性毒 性試験群) 雄：肺の泡沫肺 胞マクロファ ージの増加 雌：尿量の低下 及び比重の増 加
		雄：0、2.75、8.13、 82.7、874 雌：0、3.60、10.4、 106、1,070			
		(2 年間発がん性 試験群) 0、50、1,500、 7,500、15,000 ppm	(2 年間発がん性 試験群) 雄：68.9 雌：3.10	(2 年間発がん性 試験群) 雄：362 雌：94.2	
ラット	2 世代 繁殖試験	0、150、500、 1,500、3,000 ppm	親動物 P 雄：11 P 雌：42	親動物： P 雄：37 P 雌：128	親動物 雌雄：体重増加 抑制 児動物 雌雄：体重増加
		P 雄：0、11、37、 112、223	F ₁ 雄：14 F ₁ 雌：49	F ₁ 雄：47 F ₁ 雌：145	

		P 雌: 0、12、42、128、247 F ₁ 雄: 0、14、47、141、287 F ₁ 雌: 0、15、49、145、300	児動物 P 雄: 112 P 雌: 128 F ₁ 雄: 141 F ₁ 雌: 145	児動物 P 雄: 223 P 雌: 247 F ₁ 雄: 287 F ₁ 雌: 300	抑制 (繁殖能に対する影響は認められない)
	発生毒性試験	0、100、300、1,000	母動物: 100 胎児: 100	母動物: 300 胎児: 300	母動物: 体重増加量、摂餌量及び胎盤重量の減少 胎児: 体重減少と骨格変異の増加及び骨化遅延
マウス	18 か月間発がん性試験	0、80、800、4,000、8,000 ppm 雄: 0、9.89、89.1、475、948 雌: 0、11.5、103.5、564、1,169	雄: 9.89 雌: 11.5	雄: 89.1 雌: 103.5	雌雄: 肝臓の病理組織学的変化(小葉中心性の肝細胞肥大、空胞化並びにマクロファージ色素沈着の増加) (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性試験	0、20、40、80、160	母動物: 80 胎児: 160	母動物: 160 胎児: -	母動物: 飲水量及び排糞量の減少、体重及び摂餌量の減少並びに流産及び早産 胎児: - (催奇形性は認められない)
イヌ	90 日間亜急性毒性試験 ①	0、20、100、500/300	雄: 20 雌: 20	雄: 100 雌: 100	雌雄: 肝臓の炎症性細胞巣等
	90 日間亜急性毒性試験 ②	0、30、85、250	雄: 30 雌: 30	雄: 85 雌: 85	雌雄: 肝機能障害性の生化学的所見、肝臓及び腎臓の重量増加等

1年間慢性毒性試験	0、10、50、125、250	雄：10 雌：10	雄：50 雌：50	雄：カルシウムの低下 雌：胆嚢嚢胞性過形成
-----------	-----------------	--------------	--------------	--------------------------

—：最小毒性量は設定できなかった。

食品安全委員会は、各試験の無毒性量の最小値が、ラットを用いた1年間慢性毒性/2年間発がん性併合試験における2.75 mg/kg 体重/日であったことから、これを安全係数100で除した0.027 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)	0.027 mg/kg 体重/日 慢性毒性/発がん性併合試験の うちの慢性毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	12か月
(投与方法)	経口投与(混餌)
(無毒性量)	2.75 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

記号	略称	化学名
B	620-2	3-chloro- <i>N</i> (5-hydroxy-4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylcarbamoil)-1-methyl-4-(5-methyl-5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin-3-yl)pyrazole-5-sulfonamide
C	620-3	3-chloro-5-(<i>N</i> (4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylcarbamoil)sulfamoyl)-1-methylpyrazole-4-carboxamide
D	620-4	3-chloro- <i>N</i> (4-hydroxy-6-methoxypyrimidin-2-ylcarbamoil)-1-methyl-4-(5-methyl-5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin-3-yl)pyrazole-5-sulfonamide
E	620-5	3-chloro- <i>N</i> (4,6-dihydroxypyrimidin-2-ylcarbamoil)-1-methyl-4-(5-methyl-5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin-3-yl)pyrazole-5-sulfonamide
F	620-8	<i>N</i> (3-chloro-1-methyl-4-(5-methyl-5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin-3-yl)pyrazol-5-yl)-4,6-dimethoxypyrimidin-2-amine
G	620-10 (620-2-glucuronide)	3-chloro- <i>N</i> (5-glucuronidyl-4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl-carbamoil)-1-methyl-4-(5-methyl-5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin-3-yl)pyrazole-5-sulfonamide
I	620-22	1-hydroxypropan-2-yl 3-chloro-5-(<i>N</i> (4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylcarbamoil)sulfamoyl)-1-methylpyrazole-4-carboxylate
J	620-27	3-(<i>N</i> (3-chloro-1-methyl-4-(5-methyl-5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin-3-yl)pyrazol-5-yl)sulfonylcarbamoil)carbamidoylimino)-3-methoxy-2-oxopropanoic acid
K	620Pz-1	(<i>RS</i>)-3-chloro-1-methyl-4-(5-methyl-5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin-3-yl)pyrazole-5-sulfonamide
L	620Pz-5	3-(3-chloro-1-methylpyrazol-4-yl)-5-methyl-5,6-dihydro-1,4,2-dioxazine
M	620Pz-6	3-chloro-1-methyl-5-sulfamoylpyrazole-4-carboxamide
O	620Pz-12	<i>N</i> (carbamidoylcarbamoil)-3-chloro-1-methyl-4-(5-methyl-5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin-3-yl)pyrazole-5-sulfonamide
P	620Pz-13	3-chloro-1-methyl-5-sulfamoylpyrazole-4-carboxylic acid
Q	620Pd-1	4,6-dimethoxypyrimidin-2-amine
原体混在物 H	620-21	—

— : 該当せず

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]
AUC	薬物濃度曲線下面積
Baso	好塩基球数
CK	クレアチンキナーゼ
C _{max}	最高濃度
Cre	クレアチニン
DMSO	ジメチルスルホキシド
Eos	好酸球数
ER	エストロゲン受容体
FOB	機能観察総合検査
FSH	卵胞刺激ホルモン
Glu	グルコース (血糖)
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
LH	黄体形成ホルモン
Lym	リンパ球数
MC	メチルセルロース
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
Mon	単球数
Neu	好中球数
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.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド

略称	名称
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
Ure	尿素

<別紙3：作物残留試験成績>

作物名 [栽培体系] (分析部位) 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)							
					メタゾスルフロン				代謝物 K			
					公的分析機 関		社内分析機 関		公的分析機 関		社内分析機 関	
					最高 値	平均 値	最高 値	平均 値	最高 値	平均 値	最高 値	平均 値
水稻 [露地] (玄米) 2008年度	1	100 ^G	2	81	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1			103	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
水稻 [露地] (稲わら) 2008年度	1	100 ^G	2	81	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1			103	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注) G: 粒剤

・すべてのデータが検出限界未満の場合は検出限界値の平均に<を付して記載した。

<参照>

- 1 農薬抄録 メタゾスルフロン (除草剤) (2010年) : 日産化学工業㈱、未公表
- 2 ラット体内における代謝試験 (GLP 対応) : ハンティンドン・ライフサイエンス社、2009年、未公表
- 3 ラットにおける腸肝循環試験 : 日産化学工業㈱、2009年、未公表
- 4 イヌ体内における代謝試験 (GLP 対応) : ハンティンドン・ライフサイエンス社、2009年、未公表
- 5 水稲における代謝試験 (GLP 対応) : 日産化学工業㈱、2009年、未公表
- 6 水稲中代謝物の特徴付け : 日産化学工業㈱、2009年、未公表
- 7 好氣的湛水土壤中運命試験 (GLP 対応) : 日産化学工業㈱、2009年、未公表
- 8 土壤中未知分解物の同定 : 日産化学工業㈱、2009年、未公表
- 9 土壤中のメタゾスルフロン及び650Pz-1のキラル分析 : 日産化学工業㈱、2009年、未公表 を追加
- 10 メタゾスルフロンの土壌吸脱着試験 (GLP 対応) : ハンティンドン・ライフサイエンス社、2009年、未公表
- 11 分解物 K の土壌吸脱着試験 (GLP 対応) : ハンティンドン・ライフサイエンス社、2009年、未公表
- 12 加水分解運命試験 (GLP 対応) : 日産化学工業㈱、2009年、未公表
- 13 水中光分解運命試験 (GLP 対応) : 日産化学工業㈱、2009年、未公表
- 14 土壌残留試験成績 : 日産化学工業㈱、2008年、未公表
- 15 作物残留試験成績 : (財)残留農薬研究所/日産化学工業㈱、2008年、未公表
- 16 ラット及びイヌを用いた生体機能への影響に関する試験 (GLP 対応) : (財)食品農医薬品安全性評価センター、2008年、未公表
- 17 ラットを用いた急性経口毒性試験 (GLP 対応) : ハンティンドン・ライフサイエンス社、2008年、未公表
- 18 ラットを用いた急性経皮毒性試験 (GLP 対応) : ハンティンドン・ライフサイエンス社、2008年、未公表
- 19 ラットを用いた急性吸入毒性試験 (GLP 対応) : セイフファーム社、2008年、未公表
- 20 代謝物 K のラットを用いた急性経口毒性試験 (GLP 対応) : ハンティンドン・ライフサイエンス社、2009年、未公表
- 21 代謝物 Q のラットを用いた急性経口毒性試験 (GLP 対応) : ヘイゼルトン ラボラトリーズ アメリカ社、1988年、未公表
- 22 原体混在物 H のラットを用いた急性経口毒性試験 (GLP 対応) : ハンティンドン・ライフサイエンス社、2009年、未公表
- 23 ラットを用いた急性神経毒性試験 (GLP 対応) : ハンティンドン・ライフサ

- イエンス社、2009年、未公表
- 24 ウサギを用いた皮膚刺激性試験 (GLP 対応) : ハンティンドン・ライフサイエンス社、2008年、未公表
- 25 ウサギを用いた眼刺激性試験 (GLP 対応) : ハンティンドン・ライフサイエンス社、2008年、未公表
- 26 モルモットを用いた皮膚感作性試験 (GLP 対応) : リサーチ トキシコロジーセンター社、2008年、未公表
- 27 ラットを用いた飼料混入投与による 13 週間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : ハンティンドン・ライフサイエンス社、2008年、未公表
- 28 イヌを用いたカプセル投与による 13 週間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : ハンティンドン・ライフサイエンス社、2009年、未公表
- 29 イヌを用いたカプセル投与による 13 週間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : ハンティンドン・ライフサイエンス社、2009年、未公表
- 30 ラットを用いた 13 週間反復経口神経毒性試験 (GLP 対応) : ハンティンドン・ライフサイエンス社、2009年、未公表
- 31 ラットを用いた 21 日間反復経皮投与毒性試験 (GLP 対応) : ボゾリサーチセンター、2008年、未公表
- 32 イヌを用いた 1 年間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : ハンティンドン・ライフサイエンス社、2009年、未公表
- 33 ラットを用いた 1 年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験 (GLP 対応) : ハンティンドン・ライフサイエンス社、2009年、未公表
- 34 マウスを用いた発がん性試験 (GLP 対応) : ハンティンドン・ライフサイエンス社、2009年、未公表
- 35 ラットを用いた 2 世代繁殖試験 (GLP 対応) : ハンティンドン・ライフサイエンス社、2009年、未公表
- 36 ラットを用いた催奇形性試験 (GLP 対応) : ハンティンドン・ライフサイエンス社、2009年、未公表
- 37 ウサギを用いた催奇形性試験 (GLP 対応) : ハンティンドン・ライフサイエンス社、2008年、未公表
- 38 細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : ハンティンドン・ライフサイエンス社、2007年、未公表
- 39 ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (GLP 対応) : (財) 食品農医薬品安全性評価センター、2009年、未公表
- 40 マウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : ハンティンドン・ライフサイエンス社、2007年、未公表
- 41 ラットを用いたコメットアッセイ (子宮、肝) : 日産化学工業㈱、2009年、未公表
- 42 原体混在物 H の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : ハンティンド

- ン・ライフサイエンス社、2009年、未公表
- 43 代謝物 K の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : ハンティンドン・ライフサイエンス社、2009年、未公表
- 44 代謝物 Q の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : (財) 化学品検査協会、1989年、未公表
- 45 原体混在物 H のマウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : ハンティンドン・ライフサイエンス社、2009年、未公表
- 46 代謝物 K のマウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : ハンティンドン・ライフサイエンス社、2009年、未公表
- 47 エストロゲン受容体結合能試験 : 日産化学工業㈱、2009年、未公表
- 48 ラットを用いた子宮肥大試験 (エストロゲン作用) : 日産化学工業㈱、2009年、未公表
- 49 ラットを用いた子宮肥大試験 (抗エストロゲン作用) : 日産化学工業㈱、2009年、未公表
- 50 ラットを用いたハーシュバーガー試験 (アンドロゲン作用) : 日産化学工業㈱、2009年、未公表
- 51 ラットを用いたハーシュバーガー試験 (抗アンドロゲン作用) : 日産化学工業㈱、2009年、未公表
- 52 ラットを用いた性ホルモン測定試験 : 日産化学工業㈱、2009年、未公表
- 53 食品健康影響評価について (平成22年12月10日付け厚生労働省発食安1210第3号)
- 54 メタゾスルフロンの食品健康影響評価に係る資料の提出 : 日産化学工業㈱、2011年、未公表