

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

## (2) 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 15 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 15 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	<ul style="list-style-type: none"> <li>・全身状態の悪化</li> <li>・切迫と殺 (雄 1 匹、雌 2 匹)</li> </ul>
30 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・嘔吐、運動失調、流涎及び横臥位</li> <li>・体重減少、体重増加抑制</li> <li>・摂餌量減少</li> <li>・MCHC 減少</li> </ul>

12 mg/kg 体重/日以下

毒性所見なし

### (3) 28日間亜急性毒性試験（イヌ） <参考資料>

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）

### (4) 90日間亜急性神経毒性試験（ラット）

Wistarラット（一群雌雄各10匹）を用いた強制経口（原体、雄：0、12、36、150及び300 mg/kg 体重/日、雌：0、12、36及び150 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC）投与による90日間亜急性神経毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表16に示されている。

本試験において、300 mg/kg 体重/日投与群雄で体重増加抑制、摂餌量低下等が認められ、150 mg/kg 体重投与群の雌雄で死亡例、体重増加抑制等が認められたので、一般毒性の無毒性量は雌雄とも36 mg/kg 体重/日、神経毒性の無毒性量は本試験の最高用量である雄で300 mg/kg 体重/日、雌で150 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51）

表16 90日間亜急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
300 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"><li>立毛、くずれ易い糞、高体温、全身状態の悪化、生殖器周囲の尿汚れ</li><li>体重増加抑制</li><li>摂餌量及び摂餌効率低下</li></ul>	
150 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"><li>死亡例（1例）</li><li>立毛、全身状態の悪化及び高体温</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>死亡例（1例）</li><li>立毛、全身状態の悪化、低体温、くずれ易い糞、うずくまり、腹部膨満及び呼吸音</li><li>体重増加抑制</li><li>摂餌量及び摂餌効率低下</li></ul>
36 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

### (5) 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（Z異性体：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るので、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 ・副腎比重量増加・副腎皮質（束状帯）空胞化
100 mg/kg 体重/日		毒性所見なし

#### (6) 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（代謝物 C：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	

## 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 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、減少の程度が僅かであり、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"> <li>嘔吐、運動失調、流涎、横臥位、一般状態の悪化</li> <li>切迫と殺 (2 匹)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>全身状態の悪化</li> <li>切迫と殺 (3 匹)</li> </ul>
30 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>MCHC 減少、低色素性赤血球増加、Hb 減少</li> <li>T.Bil 増加</li> <li>腎尿細管上皮褐色色素沈着</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>嘔吐、運動失調、流涎、横臥位</li> <li>切迫と殺 (2 匹)</li> <li>体重減少、体重増加抑制</li> <li>摂餌量減少</li> <li>MCHC 減少、低色素性赤血球増加</li> <li>T.Bil 増加</li> </ul>
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 か月後中間と殺群雌雄各 10 匹、12 か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 か月後でと殺した。

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

### (3) 18 か月間発がん性試験 (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 か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）

## 1.2. 生殖発生毒性試験

### (1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 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、F<sub>1</sub> 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

親動物	P 世代		F <sub>1</sub> 世代	
	F <sub>1</sub> 産児	投与量 (mg/kg 体重/日)	F <sub>2</sub> 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 : P1A			
1 回 目 交 配	親動物	75 mg/kg 体重/日	雄 ・受胎率低下	雌 ・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			
2 回 目 交 配	親動物		親 : P2、児 : F1B			親 : F1B、児 : F2
			雄	雌		雌雄
		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		雌雄		雌雄	
	50 mg/kg 体重/日	・死産児数増加 ・喰殺数増加	・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				

/ : F1 児を全例安楽死させたため実施できなかった。

## (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)

### 1.3. 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 (骨髄細胞) (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。結果は表 24 に示されている。

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	<i>in vitro</i>	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	<i>in vitro</i>	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*
	<i>in vivo</i>	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。なお、今回急性神経毒性試験（ラット）、90日間亜急性神経毒性試験（ラット）、作物残留試験（だいず、さといも等）及び魚介類における最大推定残留値に係る資料等が新たに提出された。

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-<sup>14</sup>C]メタフルミゾンの消失が [ben-<sup>14</sup>C]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。投与後72時間の吸収率は、低用量投与群で2.7~7.3%、高用量投与群で0.8~1.9%と算出された。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。

メタフルミゾン（*E*異性体及び*Z*異性体）、代謝物C及びDを分析対象とした作物残留試験の結果、可食部における最高値は、メタフルミゾン（*E*異性体）が16.1 mg/kg（サラダ菜）、メタフルミゾン（*Z*異性体）が18.7 mg/kg（サラダ菜）、代謝物Cが0.07 mg/kg（はくさい）、Dが4.62 mg/kg（だいこん葉）であった。魚介類における推定最大残留値は1.11 mg/kgであった。

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、主に体重増加抑制、血液（貧血）及び肝臓（小葉中心性肝細胞肥大等）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。

神経毒性、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、魚介類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)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	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	雄：0、30、60、 300 雌：0、30、60、 300/200	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
	90日間亜 急性神経 毒性試験	雄：0、12、36、 150、300 雌：0、12、36、 150	雄：36 雌：36	雄：150 雌：150	雄：臨床症状及び死亡 例 雌：体重減少、臨床症 状及び死亡例等 (神経毒性は認められな い)
	2年間 慢性毒性 /発がん性 併合試験	雄：0、30、60、 300 雌：0、30、60、 300/200	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	0、12、30、75 (50)	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	0、15、40、120	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か月間 発がん性 試験	0、100、250、 1,000	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	0、30、100、 300	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	0、6、12、30、 60/40/30	雄：12 雌：12	雄：30 雌：30	雄：MCHC 減少、低色 素性赤血球増加、

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
	試験				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

ー：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。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値はイヌを用いた1年間慢性毒性試験の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	0.12 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1年間
(投与方法)	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-( $\alpha, \alpha, \alpha$ -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-( $\beta$ -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-( $\beta$ -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-O-[4-(2-{3-[ジフルオロ(チオ- $\gamma$ -グルタミルアラニニル)メチル]フェニル}-2-オキソエチル)ベンソイル]- $\beta$ -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-O-(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)- $\beta$ -D-グルコピランウロン酸
S	2-O-(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)- $\beta$ -D-グルコピランウロン酸
T	2-O-{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}- $\beta$ -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)
AUC	薬物濃度曲線下面積
C <sub>max</sub>	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 <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	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 <sub>1/2</sub>	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 <sub>max</sub>	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	試験圃 場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)																
					公的分析機関								社内分析機関								
					メタフルミゾン (E-異性体)		メタフルミゾン (Z-異性体)		代謝物 C		代謝物 D		メタフルミゾン (E-異性体)		メタフルミゾン (Z-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	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
だいず (露地) [乾燥子実] H21 年度	1	500 <sup>SC</sup>	3	1	0.04	0.04	0.07	0.07			<0.02	<0.02	0.04	0.04	0.05	0.05			<0.018	<0.018	
			3	3	0.06	0.06	0.11	0.10			<0.02	<0.02	0.05	0.04	0.07	0.06			<0.018	<0.018	
			3	7	<0.01	<0.01	0.02	0.02			<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.02	0.02			<0.018	<0.018	
	1		3	1	0.06	0.06	0.11	0.10			<0.02	<0.02	0.05	0.05	0.09	0.08			<0.018	<0.018	
			3	3	0.05	0.05	0.10	0.10			<0.02	<0.02	0.05	0.05	0.08	0.08			<0.018	<0.018	
			3	7	0.03	0.03	0.06	0.06			<0.02	<0.02	0.03	0.03	0.05	0.04			<0.018	<0.018	
さといも (露地) [塊茎] H21 年度	1	415 <sup>SC</sup>	3	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.018	<0.018	
			3	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.018	<0.018	
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.018	<0.018	
	1		418 <sup>SC</sup>	3	1	<0.01	<0.01	<0.01			<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01			<0.01	<0.018	<0.018
				3	3	<0.01	<0.01	<0.01			<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01			<0.01	<0.018	<0.018
				3	7	<0.01	<0.01	<0.01			<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01			<0.01	<0.018	<0.018
かんしょ (露地) [塊根] H20 年度	1	500 <sup>SC</sup>		3	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.018	<0.018
				3	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.018	<0.018
				3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.018	<0.018
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02			<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.018			<0.018	
	1		375 <sup>SC</sup>	3	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.018	<0.018
				3	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.018	<0.018
3		7		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.018	<0.018						
3		14		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.018	<0.018						

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)															
					公的分析機関								社内分析機関							
					メタフルミゾン (E-異性体)		メタフルミゾン (Z-異性体)		代謝物 C		代謝物 D		メタフルミゾン (E-異性体)		メタフルミゾン (Z-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	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
だいこん (露地) [葉] H19 年度	1	750 <sup>SC</sup>	2	1	10.4	10.2	13.2	13.1	/	1.40	1.35	9.22	9.18	9.68	9.64	/	1.26	1.21		
			2	3	10.5	10.2	16.0	15.8		3.01	2.94	9.73	9.72	14.4	14.3		3.06	3.03		
			2	7	6.24	6.14	10.3	10.2		2.89	2.87	5.82	5.79	9.00	8.96		3.13	3.10		
	1		2	1	12.7	12.0	16.7	16.0		1.58	1.52	10.6	10.6	16.5	16.5		1.33	1.33		
			2	3	8.97	8.93	14.9	14.9		3.13	3.08	7.78	7.78	12.7	12.6		2.17	2.14		
			2	7	5.98	5.92	10.6	10.6		4.62	4.53	5.96	5.94	9.99	9.97		3.43	3.41		
だいこん (露地) [根] H19 年度	1	750 <sup>SC</sup>	2	1	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	/	<0.09	<0.09	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	/	<0.088	<0.088		
			2	3	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05		<0.09	<0.09	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05		<0.088	<0.088		
			2	7	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05		<0.09	<0.09	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05		<0.088	<0.088		
	1		2	1	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05		<0.09	<0.09	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05		<0.088	<0.088		
			2	3	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05		<0.09	<0.09	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05		<0.088	<0.088		
			2	7	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05		<0.09	<0.09	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05		<0.088	<0.088		
はくさい (露地) [茎葉] H16 年度	1	625~ 875 <sup>SC</sup>	3	1	0.98	0.96	1.48	1.47	<0.05	<0.05	<0.09	<0.09	0.62	0.57	0.87	0.83	<0.05	<0.05	0.11	0.11
			3	3	1.90	1.88	3.43	3.36	<0.05	<0.05	0.35	0.35	1.22	1.20	1.73	1.71	<0.05	<0.05	1.09	1.01
			3	7	0.86	0.85	1.46	1.44	<0.05	<0.05	0.19	0.18	0.84	0.81	1.33	1.30	<0.05	<0.05	0.23	0.21
			3	14	0.33	0.33	0.46	0.46	<0.05	<0.05	<0.09	<0.09	0.35	0.31	0.51	0.46	<0.05	<0.05	<0.09	<0.09
	1	375~ 500 <sup>SC</sup>	3	1	1.08	1.04	1.43	1.37	<0.05	<0.05	<0.09	<0.09	0.91	0.89	1.12	1.11	<0.05	<0.05	0.86	0.67
			3	3	0.96	0.96	1.62	1.60	0.07	0.07	0.12	0.12	0.47	0.45	0.65	0.64	<0.05	<0.05	0.53	0.53
			3	7	0.29	0.28	0.41	0.41	<0.05	<0.05	<0.09	<0.09	0.21	0.21	0.20	0.19	<0.05	<0.05	<0.09	<0.09
			3	14	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.09	<0.09	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.088	<0.088

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)															
					公的分析機関								社内分析機関							
					メタフルミゾン (E-異性体)		メタフルミゾン (Z-異性体)		代謝物 C		代謝物 D		メタフルミゾン (E-異性体)		メタフルミゾン (Z-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	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] H20 年度	1	600 <sup>g</sup>	3	1	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	/	<0.09	<0.09	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	/	<0.088	<0.088		
			3	3	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05		<0.09	<0.09	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05		<0.088	<0.088		
			3	7	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05		<0.09	<0.09	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05		<0.088	<0.088		
	1		3	1	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05		<0.09	<0.09	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05		<0.088	<0.088		
			3	3	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05		<0.09	<0.09	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05		<0.088	<0.088		
			3	7	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05		<0.09	<0.09	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05		<0.088	<0.088		
キャベツ (露地) [葉球] H16 年度	1	750~ 918 <sup>SC</sup>	3	1	1.15	1.14	1.75	1.74	<0.05	<0.05	<0.09	<0.09	0.92	0.89	1.17	1.12	<0.05	<0.05	0.26	0.25
			3	3	0.69	0.68	0.74	0.73	<0.05	<0.05	<0.09	<0.09	0.51	0.48	0.65	0.59	<0.05	<0.05	<0.09	<0.09
			3	7	0.10	0.09	0.18	0.16	<0.05	<0.05	<0.09	<0.09	0.13	0.12	0.09	0.08	<0.05	<0.05	<0.09	<0.09
			3	14	0.10	0.10	0.14	0.14	<0.05	<0.05	<0.09	<0.09	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.09	<0.09
	1	500 <sup>SC</sup>	3	1	0.44	0.42	0.77	0.74	<0.05	<0.05	<0.09	<0.09	0.43	0.42	0.71	0.70	<0.05	<0.05	0.09	0.09
			3	3	0.30	0.30	0.53	0.52	<0.05	<0.05	<0.09	<0.09	0.414	0.40	0.71	0.68	<0.05	<0.05	0.30	0.28
			3	7	0.08	0.08	0.11	0.11	<0.05	<0.05	<0.09	<0.09	0.10	0.10	0.11	0.10	<0.05	<0.05	<0.09	<0.09
			3	14	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.09	<0.09	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.09	<0.09
キャベツ (露地) [葉球] H20 年度	1	600 <sup>g</sup>	3	1	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	/	<0.09	<0.09	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	/	<0.088	<0.088		
			3	3	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05		<0.09	<0.09	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05		<0.088	<0.088		
			3	7	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05		<0.09	<0.09	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05		<0.088	<0.088		
	1		3	1	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05		<0.09	<0.09	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05		<0.088	<0.088		
			3	3	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05		<0.09	<0.09	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05		<0.088	<0.088		
			3	7	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05		<0.09	<0.09	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05		<0.088	<0.088		

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)															
					公的分析機関								社内分析機関							
					メタフルミゾン (E-異性体)		メタフルミゾン (Z-異性体)		代謝物 C		代謝物 D		メタフルミゾン (E-異性体)		メタフルミゾン (Z-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	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
こまつな (露地) [茎葉] H21 年度	1	500 <sup>SC</sup>	3	1	4.40	4.30	7.53	7.40	/	0.09	0.09	4.98	4.90	8.80	8.59	/	0.140	0.140		
			3	3	3.50	3.43	6.95	6.89		0.10	0.10	2.98	2.95	6.17	6.06		0.088	0.088		
			3	7	0.84	0.84	1.83	1.79		0.05	0.05	0.92	0.92	1.86	1.81		0.088	0.070		
			3	14	0.20	0.20	0.46	0.45		0.02	0.02	0.11	0.11	0.24	0.24		<0.018	<0.018		
	1	500 <sup>SC</sup>	3	1	13.0	12.6	11.8	11.5		0.33	0.32	9.78	9.61	9.38	9.24		0.210	0.210		
			3	3	11.6	11.4	16.7	16.4		0.52	0.52	7.58	7.32	11.5	11.3		0.333	0.315		
			3	7	7.08	6.98	11.1	11.0		0.44	0.42	8.11	7.96	12.3	12.0		0.333	0.315		
			3	14	3.11	3.10	5.31	5.30		0.21	0.20	4.43	4.32	7.16	6.96		0.333	0.315		
みずな [茎葉] H21 年度	1	500 <sup>SC</sup>	3	1	6.97	6.90	9.34	9.24	0.175	0.175	/	/	/	/	/	/	/	/		
			3	3	5.19	5.16	8.58	8.04	0.140	0.140										
			3	7	4.96	4.70	8.66	8.54	0.280	0.280										
			3	14	1.10	1.07	2.22	2.16	0.070	0.070										
	1	375 <sup>SC</sup>	3	1	14.2	14.2	16.1	16.0	0.158	0.158										
			3	3	5.45	5.16	7.86	7.51	0.158	0.140										
			3	7	3.37	3.31	5.57	5.52	0.140	0.140										
			3	14	0.58	0.57	0.95	0.94	0.018	0.018										

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)															
					公的分析機関								社内分析機関							
					メタフルミゾン (E-異性体)		メタフルミゾン (Z-異性体)		代謝物 C		代謝物 D		メタフルミゾン (E-異性体)		メタフルミゾン (Z-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	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
チンゲン サイ (施設) [茎葉] H21 年度	1	450 <sup>SC</sup>	3	1	1.29	1.28	1.03	1.02	/	0.04	0.04	1.28	1.23	0.90	0.90	/	0.018	0.018		
			3	3	1.04	1.02	1.02	1.00		0.04	0.04	1.20	1.20	1.43	1.42		0.035	0.035		
			3	7	0.96	0.92	1.06	1.02		0.07	0.06	1.11	1.06	1.33	1.32		0.123	0.105		
			3	14	0.32	0.32	0.38	0.36		0.02	0.02	0.44	0.41	0.50	0.48		0.053	0.053		
	1	425 <sup>SC</sup>	3	1	1.62	1.58	1.91	1.86		0.04	0.04	1.39	1.36	1.50	1.50		0.035	0.035		
			3	3	0.79	0.78	1.71	1.68		0.05	0.05	0.71	0.70	1.65	1.62		0.053	0.053		
			3	7	0.44	0.44	0.98	0.96		0.04	0.04	0.54	0.54	0.93	0.92		0.035	0.035		
			3	14	0.12	0.12	0.24	0.23		<0.02	<0.02	0.17	0.17	0.25	0.25		<0.018	<0.018		
ブロッコ リー [花蕾] H19 年度	1	750 <sup>SC</sup>	2	1	3.21	3.16	1.92	1.92	<0.09	<0.09	2.13	2.12	1.24	1.24	<0.088	<0.088				
			2	3	1.29	1.28	1.05	1.02	<0.09	<0.09	1.71	1.71	1.57	1.54	<0.088	<0.088				
			2	7	0.77	0.77	0.78	0.78	<0.09	<0.09	0.20	0.20	0.18	0.18	<0.088	<0.088				
	1		2	1	1.79	1.76	1.66	1.64	<0.09	<0.09	0.34	0.34	0.40	0.40	<0.088	<0.088				
			2	3	0.73	0.70	0.96	0.94	0.14	0.14	0.10	0.10	0.32	0.31	<0.088	<0.088				
			2	7	0.65	0.64	0.78	0.78	0.14	0.13	0.24	0.24	0.27	0.27	<0.088	<0.088				
レタス (施設) [茎葉] H21、H22 年度	1	750 <sup>SC</sup>	3	1	2.29	2.22	2.42	2.36	0.07	0.07	4.20	3.62	4.59	3.98	0.053	0.053				
			3	3	1.65	1.62	1.81	1.80	0.10	0.10	0.50	0.50	0.73	0.72	<0.018	<0.018				
			3	7	0.58	0.58	0.81	0.78	0.09	0.09	0.36	0.35	0.50	0.44	<0.018	<0.018				
	1	625 <sup>SC</sup>	3	1	1.75	1.71	1.33	1.32	<0.02	<0.02	1.82	1.76	1.24	1.15	0.018	0.018				
			3	3	1.86	1.83	1.64	1.62	<0.02	<0.02	1.70	1.70	1.27	1.26	<0.018	<0.018				
			3	7	1.18	1.16	1.52	1.52	0.04	0.04	1.30	1.28	1.23	1.22	<0.018	<0.018				

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)															
					公的分析機関								社内分析機関							
					メタフルミゾン (E-異性体)		メタフルミゾン (Z-異性体)		代謝物 C		代謝物 D		メタフルミゾン (E-異性体)		メタフルミゾン (Z-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	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
サラダ菜 [茎葉] H19 年度	1	500 <sup>SC</sup>	2	1	13.9	13.8	12.4	12.2			0.385	0.385								
			2	3	11.9	11.9	7.98	7.97			0.998	0.980								
			2	7	6.33	6.32	5.30	5.29			0.158	0.158								
	1		2	1	16.1	16.0	18.7	18.5			0.648	0.630								
			2	3	14.3	14.3	18.7	18.7			0.735	0.735								
			2	7	11.5	11.4	4.51	4.50			2.01	2.00								
しょうが (露地) [塊茎] H21 年度	1	463 <sup>SC</sup>	3	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		<0.018	<0.018	
			3	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		<0.018	<0.018	
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		<0.018	<0.018	
	1	500 <sup>SC</sup>	3	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02	0.02	0.02	0.02	0.02		<0.018	<0.018	
			3	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02	0.02	0.02	<0.01	<0.01		<0.018	<0.018	
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		<0.018	<0.018	
えだまめ [さや] H21 年度	1	500 <sup>SC</sup>	3	1	2.30	2.22	3.00	2.94			0.09	0.08	2.54	2.14	3.02	2.70		0.070	0.070	
			3	3	1.27	1.20	2.32	2.23			0.09	0.08	1.36	1.18	2.43	2.04		0.088	0.070	
			3	7	0.48	0.48	0.94	0.93			0.04	0.04	1.06	1.04	1.43	1.40		0.035	0.035	
			3	14	0.39	0.38	0.88	0.86			0.04	0.04	0.67	0.67	1.23	1.22		0.035	0.035	
	1	475 <sup>SC</sup>	3	1	1.31	1.30	1.94	1.94			0.02	0.02	1.64	1.61	2.48	2.45		0.018	0.018	
			3	3	0.99	0.99	1.62	1.61			0.02	0.02	0.95	0.95	1.84	1.82		0.018	0.018	
			3	7	0.96	0.92	1.70	1.68			0.02	0.02	0.74	0.72	1.66	1.62		0.018	0.018	
			3	14	0.64	0.62	1.13	1.12			<0.02	<0.02	0.55	0.54	0.96	0.95		<0.018	<0.018	

SC : フロアブル剤、G : 粒剤

<別紙4：推定摂取量>

食品名	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)
大豆	0.18	56.1	10.1	33.7	6.07	45.5	8.19	58.8	10.6
さといも	0.04	11.6	0.46	5.7	0.23	7.9	0.32	17.3	0.69
かんしょ	0.04	15.7	0.63	17.7	0.71	13.8	0.55	16.8	0.67
だいこん(葉)	0.2	45	9.00	18.7	3.74	28.7	5.74	58.5	11.7
だいこん(根)	29.5	2.2	64.9	0.5	14.8	0.9	26.6	3.4	100
はくさい	5.6	29.4	165	10.3	57.7	21.9	123	31.7	178
キャベツ	3.0	22.8	68.4	9.8	29.4	22.9	68.7	19.9	59.7
こまつな	28.3	4.3	122	2.0	56.6	1.6	45.3	5.9	167
みずな	30.4	0.3	9.12	0.1	3.04	0.1	3.04	0.3	9.12
チンゲンサイ	3.48	1.4	4.87	0.3	1.04	1	3.48	1.9	6.61
ブロッコリー	5.2	4.5	23.4	2.8	14.6	4.7	24.4	4.1	21.3
レタス	35.1	6.1	214	2.5	87.7	6.4	225	4.2	147
しょうが	0.06	0.6	0.04	0.2	0.01	0.7	0.04	0.7	0.04
魚介類	1.11	94.1	104	42.8	47.5	94.1	104	94.1	104
合計			796		323		638		817

- ・残留値は、申請されている使用時期・回数メタフルミゾンのE及びZ異性体及び代謝物Dの平均含量の最大のものを用いた。
- ・「ff」：平成10~12年の国民栄養調査(参照54~56)の結果に基づく食品摂取量(g/人/日)
- ・妊婦及び高齢者の魚介類のffは国民平均のffを用いた。
- ・「摂取量」：残留値から求めたメタフルミゾンの推定摂取量(mg/人/日)
- ・レタスはサラダ菜の値を用いた。

## <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、一部公表
- 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 好氣的土壤代謝試験（GLP 対応）：BASF（米国）、2002 年、未公表
- 7 土壤吸着性試験（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 土壤残留試験結果：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 ♀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 ♀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 (平成 18 年 2 月 27 日付け厚生労働省発食安第 0227001 号)
  - 42 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
  - 43 食品健康影響評価の通知について (平成 20 年 8 月 29 日付け府食第 927 号)
  - 44 食品、添加物等の規格基準 (昭和 34 年厚生省告示 370 号) の一部を改正する件 (平成 21 年厚生労働省告示第 422 号) について
  - 45 農薬抄録メタフルミゾン (殺虫剤) (平成 23 年 1 月 7 日改訂) : 日本農薬株式会社、未公表
  - 46 メタフルミゾンの作物残留試験生成機① : 日本農薬株式会社、2007年、2009年、未公表
  - 47 メタフルミゾンの作物残留試験成績② : 日本農薬株式会社、2008年、2009年、未公表
  - 48 ラットを用いた反復経口投与による脂肪組織への分布試験 (GLP 対応) : BASF (独国)、2004年、未公表
  - 49 ラットを用いた反復経口投与による脂肪組織の代謝物分析 (GLP 対応) : BASF(独国)、2004年、未公表
  - 50 ラットを用いた単回強制経口投与による急性神経毒性試験 (GLP 対応) : BASF(独国)、2003年、未公表
  - 51 ラットを用いた 3 か月間反復強制経口投与による神経毒性試験 (GLP 対応) : BASF (独国)、2003年、未公表
  - 52 メタフルミゾンの魚介類における最大推定残留値に係る追加資料
  - 53 食品影響評価について (平成 23 年 3 月 22 日付け厚生労働省発食安 0322 第 10 号)
  - 54 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
  - 55 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
  - 56 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